

**УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ** Том 21  
**URAL MEDICAL JOURNAL** № 5  
2022

**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. Volkova, Ekaterinburg, RF  
Nadezhda V. Izmozherova, Ekaterinburg, RF  
Igor V. Leshchenko, Ekaterinburg, RF  
Dmitry M. Maksimov, Ekaterinburg, RF  
Tatiana A. Oboskalova, Ekaterinburg, RF  
Vladimir A. Rudnov, Ekaterinburg, RF  
Olga G. Smolenskaya, 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

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПРОГНОЗ ФЕТАЛЬНОЙ МАКРОСОМИИ ПО ВЕСУ ПЛОДА В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ.....4

*Беломестнов С. Р., Севостьянова О.Ю., Чумарная Т.В., Томина Ю.В.*

#### Акушерство и гинекология

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МНЕНИЯ ВРАЧЕЙ И ПАЦИЕНТОК АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО

ПРОФИЛЯ ПО ВОПРОСАМ КОММУНИКАЦИИ.....9

*Амлаев К.Р., Бакунц С.А., Кузьмина Е.М., Хрипунова А.А., Дахкильгова Х.Т.*

#### Акушерство и гинекология

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТРАНСФОРМАЦИИ

ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ.....18

*Траль Т.Г., Хобец В.В., Толибова Г.Х., Коган И.Ю.*

#### Патологическая анатомия

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНА НА ОКИСЛИТЕЛЬНУЮ МОДИФИКАЦИЮ ЛИПИДОВ

И БЕЛКОВ В ТОЛСТОЙ КИШКЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИТЕ.....26

*Осиков М.В., Кайгородцева Н.В.*

#### Патофизиология

ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОКСАЗОН-

ИНДУЦИРОВАННОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ В УСЛОВИЯХ ОЗОНОТЕРАПИИ.....33

*Давыдова Е.В., Осиков М.В., Кайгородцева Н.В.*

#### Патофизиология

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНА D3 И

5-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИТЕ.....41

*Осиков М.В., Бойко М.С., Ушакова В.А.*

#### Патофизиология

ВЛИЯНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ПРОГНОСТИЧЕСКУЮ ЦЕННОСТЬ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО

ПЕПТИДА (ВНР) В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ.....51

*Матюкевич М.Ч., Снежницкий В.А.*

#### Кардиология

ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯРНОГО ПРИЕМА СТАТИНОВ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД

COVID-19 И В ТЕЧЕНИЕ ТРЕХ МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ИЗ ИНФЕКЦИОННОГО ГОСПИТАЛЯ

ЧАСТЬ 1. АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ В ПЕРИОД ГОСПИТАЛИЗАЦИИ.....58

*Клячина Е.С., Смоленская О.Г., Макарович А.Г., Веденская С.С.*

#### Кардиология

СТРУКТУРА ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ И ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

С ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ.....67

*Балыкчинова Т.В., Жуков В.В.*

#### Инфекционные болезни

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ВОЙСК НАЦИОНАЛЬНОЙ

ГВАРДИИ В УРАЛЬСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ.....74

*Чернов В.С., Козлов К.В., Патлугов Е.П.*

#### Инфекционные болезни

ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПОДГОТОВИТЕЛЬНОГО ЭТАПА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ МУЖЧИНАМ.....81

*Кривошесова Т.А.*

#### Общественное здоровье и здравоохранение

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ У РОДИЛЬНИЦЫ С ТЯЖЕЛОЙ

ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ.....88

*Золотухин К.Н., Фаткуллина И.Б., Лазарева А.Ю., Поляков И.В., Быстрова Ю.Р., Мухаметкулова А.Р., Клявлин С.В.*

#### Акушерство и гинекология

ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ФУКОКСАНТИНА.....94

*Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Титова Д.И., Пермьяков Н.С.*

#### Патофизиология

ИНВАЗИВНОЕ И КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СПОНТАННОЙ ДИССЕКЦИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: МЕТААНАЛИЗ.....102

*Бродовская Т.О., Сахрай С., Бабыкина Е.Г., Потоцкий С.В., Ткачук М.М., Исмаилова С.С., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф.,*

*Бородулина Т.В.*

#### Кардиология

ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ИММУНОГЕННОСТИ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ КОСТНЫХ

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ.....116

*Мухаметов У.Ф., Люлин С.В., Борзунов Д.Ю., Гареев И.Ф.*

#### Травматология и ортопедия

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ФАКТОРЫ РИСКА ИХ РАЗВИТИЯ.....128

*Пушкарев А.В., Галеев М.Г., Пушкарев В.А., Турсуметов Д.С., Мухаметдинов М.Р.*

#### Онкология, лучевая терапия

ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ

ТЕХНОЛОГИЙ НОРМАТИВНЫМИ АКТАМИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....138

*Благодарева М.С., Григорьев И.В., Мартиросян С.В.*

#### Общественное здоровье и здравоохранение

---

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

PROGNOSIS OF FETAL MACROSOMY BY FETAL WEIGHT IN THE THIRD TRIMESTER.....4  
*Belomestnov S. R. , Sevostyanova O. Y. , Chumarnaya T. V. , Tomina J. V.*

#### **Obstetrics and gynecology**

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE OPINION OF PHYSICIANS AND PATIENTS OF THE OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL CLINICS ON COMMUNICATION ISSUES.....9  
*Amlaev K. R. , Bakunts S. A. , Kuz'mina E. M. , Khripunova A. A. , Dahkilgova Kh. T.*

#### **Obstetrics and gynecology**

STRUCTURAL, FUNCTIONAL AND MOLECULAR MECHANISMS OF ENDOMETRIAL TRANSFORMATION IN HABITUAL PREGNANCY FAILURE.....18

*Tral T. G. , Khobets V. V. , Tolibova G. Kh. , Kogan I. Yu.*

#### **Pathological anatomy**

EFFECT OF SYSTEMIC OZONE USE ON OXIDATIVE MODIFICATION OF LIPIDS AND PROTEINS IN THE COLON IN EXPERIMENTAL COLITIS.....26

*Osikov M. V. , Kaygorodtseva N. V.*

#### **Pathophysiology**

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGES IN OXAZOLONE-INDUCED ULCERATIVE COLITIS UNDER OZONE THERAPY.....33

*Davydova E. V. , Osikov M. V. , Kaygorodtseva N. V.*

#### **Pathophysiology**

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF LOCAL APPLICATION OF VITAMIN D3 AND 5-AMINOSALICYLIC ACID IN EXPERIMENTAL COLITIS.....41

*Osikov M. V. , Boyko M. S. , Ushakova V. A.*

#### **Pathophysiology**

THE INFLUENCE OF ATRIAL FIBRILLATION ON THE PROGNOSTIC VALUE OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP) IN RISK ASSESSMENT OF PAROXYSMAL VENTRICULAR TACHYCARDIA.....51

*Matsiukevich M. Ch. , Snezhitskiy V. A.*

#### **Cardiology**

EFFECT OF REGULAR STATIN INTAKE ON THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN THE ACUTE PERIOD OF COVID-19 AND WITHIN THREE MONTHS AFTER DISCHARGE FROM THE INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL PART 1. ANALYSIS OF PATIENTS WITH FATAL OUTCOME DURING HOSPITALIZATION.....58

*Klyachina E. S. , Smolenskaya O. G. , Makarochkin A. G. , Vedenskaya S. S.*

#### **Cardiology**

MORTALITY PATTERNS AND SURVIVAL RATES IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH IMMUNOLOGICAL INEFFECTIVENESS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY.....67

*Balykchinova T. V. , Zhukov V. V.*

#### **Infectious diseases**

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC HEPATITIS C IN SERVICEMEN OF THE NATIONAL GUARD IN THE URAL FEDERAL DISTRICT.....74

*Chernov V. S. , Kozlov K. V. , Patlusov E. P.*

#### **Infectious diseases**

PROBLEMS OF ORGANIZING THE PREPARATORY STAGE OF MEDICAL CARE WITH THE USE OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN MEN.....81

*Krivolesova Tat'jana A.*

#### **Public health and health care**

EXPERIENCE OF EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION IN A LABORING WOMAN WITH SEVERE PREECLAMPSIA.....88

*Zolotukhin K.N. , Fatkullina I.B. , Lazareva A.Yu. , Polyakov I.V. , Bystrova Yu.R. , Mukhametkulova A.R. , Klyavlin S.V.*

#### **Obstetrics and gynecology**

GEROPROTECTIVE PROPERTIES OF FUcoxANTHIN.....94

*Grebnev D. Yu. , Maklakova I. Yu. , Titova D. I. , Permyakov N. S.*

#### **Pathophysiology**

INVASIVE AND CONSERVATIVE TREATMENT OF SPONTANEOUS CORONARY ARTERY DISSECTION: A META-ANALYSIS.....102

*Brodovskaja T.O. , Sahraj S. , Babykina E.G. , Potockij S.V. , Tkachuk M.M. , Ismailova M.S. ,*

*Grishina I.F. , Peretolchina T.F. , Borodulina T.V.*

#### **Cardiology**

EVALUATION OF THE POTENTIAL IMMUNOGENICITY OF RECOMBINANT HUMAN BONE MORPHOGENETIC PROTEINS.....116

*Mukhametov U. F. , Lyulin S. V. , Borzunov D. Yu. , Gareev I. F.*

#### **Traumatology and orthopedics**

BENIGN BREAST TUMORS AND RISK FACTORS FOR THEIR DEVELOPMENT.....128

*Pushkarev A.V. , Galeev M.G. , Pushkarev V.A. , Tursumetov D.S. , Mukhametdinov M.R.*

#### **Oncology, radiation therapy**

LEGAL REGULATION OF MEDICAL CARE WITH THE USE OF TELEMEDICAL TECHNOLOGIES BY REGULATORY ACTS OF THE RUSSIAN FEDERATION.....138

*Blagodareva M. S. , Grigorev I. V. , Martirosyan S. V.*

#### **Public health and health care**

**ПРОГНОЗ ФЕТАЛЬНОЙ МАКРОСОМИИ ПО ВЕСУ ПЛОДА В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ**Сергей Разумович Беломестнов<sup>1</sup>, Ольга Юрьевна Севостьянова<sup>2</sup>,  
Татьяна Владиславовна Чумарная<sup>3</sup>, Юлия Вадимовна Томина<sup>4</sup><sup>1,2</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия<sup>3</sup> Институт иммунологии и физиологии, Екатеринбург, Россия<sup>4</sup> Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия<sup>1</sup> [beldoctor@mail.ru](mailto:beldoctor@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4031-4907><sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7965-2364>**Аннотация**

**Введение.** Фетальная макросомия ассоциируется с риском материнского и плодового травматизма, плечевой дистоции, увеличением частоты кесарева сечения, акушерских кровотечений. Прогнозирование крупных размеров плода на антенатальном этапе остается актуальным вопросом, окончательно не решенным даже при использовании современных методов медицинской визуализации. **Цель исследования** – оценка прогностической ценности антенатальной 2D-ультразвуковой сонографии в III триместре для определения риска рождения плода с крупными размерами. **Материалы и методы.** Обследовано 819 женщин, из них 365 (основная группа) родили ребенка с массой более 4000 граммов, а 454 (контрольная группа) родили доношенного ребенка в пределах гестационной весовой нормы. В сроке 32–34 недели в рамках пренатального скрининга III триместра всем женщинам проведено ультразвуковое исследование с последующим расчетом предполагаемого веса плода по формуле Хэдлока. Критериями включения послужили: антропометрические данные плода при проведении УЗИ в сроке 32–34 недели в пределах нормы гестационного возраста, т. е. в пределах коридора 10–90 перцентилей. **Результаты.** Выявлено различие между группами: вес плодов у женщин основной группы в III триместре, рассчитанный по формуле Хэдлока, оказался достоверно выше и составил 2123 граммов (Q1; Q3 – 1948; 2278) по сравнению с контрольной группой, в которой вес составил 1990 граммов (Q1; Q3 – 1844; 2101),  $p < 0,001$ . По данным ROC-анализа выявлена невысокая, но статистически значимая диагностическая ценность этого параметра для прогноза фетальной макросомии. **Обсуждение.** Практическую значимость определения риска фетальной макросомии трудно переоценить. В результате использования прогностических способов возможно принять меры для предотвращения материнского и плодового травматизма, профилактики перинатальной заболеваемости. Результаты нашего наблюдения показывают, что даже изолированное использование оценки предполагаемого веса плода по методу Хэдлока, произведенное в условиях учреждения III уровня, позволяет выделить группу беременных с угрозой по реализации риска фетальной макросомии, с приемлемыми чувствительностью и специфичностью. При этом пороговым показателем веса плода в сроке 32–34 недели является значение 2032 грамма. Очевидно, что ультразвуковое исследование в 32–34 недели остается необходимым в качестве селективной скрининговой технологии, например при наличии известных факторов риска фетальной макросомии. **Заключение.** Антенатальная 2D-ультразвуковая сонография для определения риска рождения плода с крупными размерами, проведенная в рамках пренатального скрининга III триместра, является инструментом селективного скрининга. Разработка интегральных многофакторных прогностических моделей фетальной макросомии, основанных на подсчете предполагаемого веса плода по способу Хэдлока в сроке 32–34 недели, представляется перспективным направлением, которое позволит существенно улучшить качество перинатальной помощи.

**Ключевые слова:** фетальная макросомия, крупный плод, пренатальный скрининг, формула Хэдлока

**Для цитирования:** Беломестнов С.Р., Севостьянова О.Ю., Чумарная Т.В., Томина Ю.В. Прогноз фетальной макросомии по весу плода в третьем триместре. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):4-8. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-4-8>.

@ Беломестнов С.Р., Севостьянова О.Ю., Чумарная Т.В., Томина Ю.В.

@ Belomestnov S.R., Sevostyanova O.Yu., Chumarnaya T.V., Tomina Yu.V.

## PROGNOSIS OF FETAL MACROSOMY BY FETAL WEIGHT IN THE THIRD TRIMESTER

S. R. Belomestnov<sup>1</sup>, O. Y. Sevostyanova<sup>2</sup>, T. V. Chumarnaya<sup>3</sup>, J. V. Tomina<sup>4</sup><sup>1-2</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia<sup>3</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ekaterinburg, Russia<sup>4</sup> Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia<sup>1</sup> [beldocor@mail.ru](mailto:beldocor@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4031-4907><sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7965-2364>**Abstract**

**Introduction.** Fetal macrosomy is associated with the risk of maternal and fetal trauma, shoulder dystocia, increase frequency of cesarean section, and obstetric hemorrhage. Prediction of large fetal size at the antenatal stage remains an urgent issue, definitively unresolved even with the use of modern medical imaging techniques.

**Materials and Methods.** A total of 819 women were examined, of whom 365 (the study group) gave birth to a baby weighing more than 4000 grams, and 454 (the control group) gave birth to a full-term baby within the gestational weight norm. At 32–34 weeks of gestational screening in the third trimester, all women underwent an ultrasound examination followed by calculation of estimated fetal weight using the Hadlock formula. The inclusion criteria were fetal anthropometric data at 32–34 weeks' gestational age within the normal range, i.e. within the 10-90th percentile corridor. **Results.** There was a difference between the groups, the fetal weight in women in the main group in the third trimester, calculated by the Hadlock formula, was significantly higher and was 2123 grams (Q1; Q3 – 1948; 2278) compared to the control group, in which the weight was 1990 grams (Q1; Q3 – 1844; 2101),  $p < 0.001$ . ROC-analysis revealed a low, but statistically significant diagnostic value of this parameter for the prognosis of fetal macrosomia. **Discussion.** The practical importance of determining the risk of fetal macrosomia cannot be overestimated. Using prognostic methods, it is possible to take measures to prevent maternal and fetal trauma and to prevent perinatal morbidity. Our results show that even the isolated use of the estimated fetal weight estimation by the Hadlock method, performed in a Level III institution, allows us to identify a group of pregnant women at risk for fetal macrosomia with acceptable sensitivity and specificity. The threshold fetal weight at 32–34 weeks is 2032 grams. Obviously, ultrasound at 32–34 weeks remains essential as a selective screening technique, e.g. in the presence of known risk factors for fetal macrosomia. **Conclusion.** Antenatal 2D ultrasound sonography to determine the risk of fetal oversize fetuses performed as part of third-trimester prenatal screening is a tool for selective screening. The development of integral multifactorial prognostic models of fetal macrosomia based on the calculation of estimated fetal weight using the Hadlock method at 32-34 weeks seems to be a promising direction that will significantly improve the quality of perinatal care.

**Keywords:** fetal macrosomy, large fetus, prenatal screening, Hadlock formula

**For citation:**

Belomestnov S.R., Sevostyanova O.Yu., Chumarnaya T.V., Tomina Yu.V. Prognosis of fetal macrosomy by fetal weight in the third trimester. Ural medical journal. 2022;21(5):4-8. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-4-8>.

**ВВЕДЕНИЕ**

Под термином «фетальная макросомия» подразумевается вариант нарушения роста плода, при котором его вес на момент рождения равен или превышает 4000 г вне зависимости от гестационного возраста [1]. Частота родов крупным плодом в мире хоть и имеет существенные региональные различия, остается достаточно высокой и показывает постоянную тенденцию к росту. Статистическое управление Кореи в своем отчете приводит данные, что в 2019 г. 2,8 % детей в этой стране родилось с весом 4000 г и более [2], что в сравнении с развитыми странами является низким показателем. Так, по данным Национального центра статистики здравоохранения США, 7–8 % всех живорожденных в США весят 4000 г и более [3]. Результаты многоцентрового перекрестного исследования, проведенного в 14 провинциях

Китая, показывают, что частота макросомии плода составляет 7,46 % [4].

В Российской Федерации доля детей весовой категории 4000 г и выше составляет 10,14 % от числа рожденных живыми, при этом имеются существенные региональные отличия не только между федеральными округами, но и между субъектами внутри одного округа [5, 6].

С фетальной макросомией связывают развитие ряда серьезнейших осложнений, прежде всего материнского и плодового травматизма, плечевой дистонии. Кроме того, большие размеры плода ассоциируются с увеличением частоты кесарева сечения, возрастанием риска акушерских кровотечений [7, 8]. В связи с этим прогнозирование веса плода на антенатальном этапе не теряет своей актуальности, так как способствует обеспечению безопасности матери и ребенка, улучшению исходов родов. Однако эта проблема до сих пор остается

ся нерешенной даже при использовании современных методов медицинской визуализации [9].

С 1980-х гг. для оценки веса плода было предложено множество интегральных вариантов, основанных на интерпретации результатов 2D-ультразвукового исследования. При сравнительном анализе их эффективности отмечалось, что прогностическая ценность различных методик может значительно различаться [10, 11]. Так, в 2010 г. опубликованы результаты исследования, в ходе которого оценивалась чувствительность 36 различных формул расчета веса, и было обнаружено, что ни один из методов нельзя назвать надежным [12].

Одним из распространенных в клинической практике способов определения антропометрических параметров плода является формула Хэдлока (отношение длины бедренной кости к окружности живота) [13]. Несмотря на предложенные новые способы, например INTERGROWTH-21st, метод Хэдлока до сих пор остается актуальным, а его результаты рассматриваются некоторыми специалистами в качестве критерия прогноза рождения крупного новорожденного [14, 15].

Цель исследования – оценка прогностической ценности антенатальной 2D-ультразвуковой сонографии для определения риска рождения плода с крупными размерами.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное дескриптивное когортное исследование. Исследование прошло этическую экспертизу, получено одобрение Локального этического комитета ГБУЗ СО «ЕКПЦ». Обследовано 819 женщин в возрасте 18–44 лет, которым в ходе антенатального наблюдения в сроке 32–34 недели в рамках пренатального скрининга III триместра проведено ультразвуковое исследование в условиях ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» (ГБУЗ СО

«ЕКПЦ»). Основную группу составили 365 женщин, родивших ребенка с массой более 4000 граммов. В контрольную группу вошли 454 женщины, беременность которых закончилась рождением доношенного ребенка с антропометрическими параметрами в пределах гестационной нормы. Критериями включения в обе группы послужили антропометрические данные плода при проведении УЗИ в сроке 32–34 недели в пределах нормы гестационного возраста, то есть в пределах коридора 10–90 перцентилей. Родоразрешение всех женщин произошло в сроке доношенной беременности в акушерском стационаре ГБУЗ СО «ЕКПЦ». Анализируемые группы были сопоставимы по возрасту, паритету, соматическому и гинекологическому анамнезу. По способам родоразрешения сравнение групп не проводилось.

Ультразвуковое исследование было проведено по стандартной методике на аппарате GE Voluson E8, с последующим расчетом предполагаемого веса плода по формуле Хэдлока.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного пакета Statistica v.8.0. и SPSS v.23.0.0 for Windows. Анализ числовых параметров показал, что исследуемые выборки не подчинялись закону нормального распределения (проверка с помощью критериев Лиллиефорса и Колмагорова – Смирнова), в связи с чем использованы непараметрические методы математической статистики.

Для описания количественных признаков был использован перцентильный подход: в качестве меры центральной тенденции признаков вычислялась медиана (Me – 50-й перцентиль), в качестве интервальной оценки – верхний и нижний квартили (Q1 и Q3 – соответственно 25-й и 75-й перцентили). Для выявления различий между группами для количественных показателей использовался

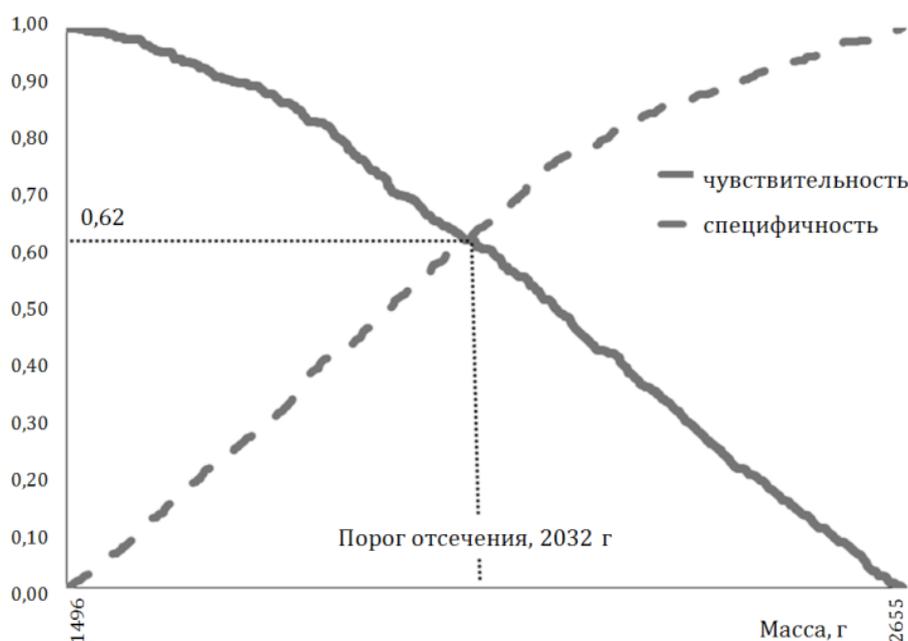


Рис. 1. Чувствительность, специфичность и порог отсечения при оценке диагностической ценности веса плода в сроке 32–34 недели с помощью ROC-анализа

лись непараметрические критерии U-критерии Манна – Уитни.

Анализ ROC-кривых (receiver operating characteristic – операционная характеристика приемника) использовался для определения диагностической значимости представленных параметров по площади под характеристической кривой (ППК).

Статистически значимыми считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Предполагаемый вес плода в сроке 32–34 недели, рассчитанный по формуле Хэдлока, в основной группе оказался достоверно выше и составил 2123 грамма (Q1; Q3 – 1948; 2278) по сравнению с контрольной группой, в которой вес составил 1990 граммов (Q1; Q3 – 1844; 2101),  $p < 0,001$ .

Возможность использования предполагаемого веса плода в качестве изолированного прогностического критерия рождения новорожденного массой тела 4000 граммов и более оценена по данным ROC-анализа. На основании чего выявлена невысокая, но статистически значимая диагностическая ценность этого параметра (AUC = 0,672, доверительный интервал (0,635; 0,708), значимость:  $p = 0,000$ ).

Порог отсечения показателя предполагаемого веса плода на балансе чувствительности (Sensitivity) и специфичности (Specifity) (чувствительность = специфичности = 0,62) составляет 2032 грамма (рис. 1). То есть при весе плода, рассчитанном по результатам ультразвукового скрининга в сроке 32–34 недели, ниже 2032 граммов с вероятностью 62 % следует ожидать рождение плода с антропометрическими характеристиками, соответствующими гестационной норме, а при весе выше 2032 граммов с вероятностью 62 % – рождение плода с массой тела 4000 граммов и выше.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Включение индивидуальной программы роста плода под действием материнских, плацентарных факторов происходит после 20-й недели беременности, при этом клинически значимая дифференциация антропометрических показателей происходит в III триместре. Практическую значимость определения риска фетальной макросомии трудно переоценить. С использованием прогностических способов возможно не только определить оптимальную

маршрутизацию в учреждение соответствующего уровня для родоразрешения, но и принять меры предотвращения материнского и плодового травматизма, профилактики перинатальной заболеваемости.

Одной из задач обязательного третьего ультразвукового пренатального скрининга, предусмотренного Порядком оказания помощи по профилю «акушерство и гинекология», до 2021 г. являлось своевременное определение нарушений роста плода [16]. Однако новая редакция Порядка не предусматривает проведение обязательного ультразвукового исследования в III триместре [17]. Результаты нашего наблюдения показывают, что даже изолированное использование оценки предполагаемого веса плода по методу Хэдлока, произведенного в условиях учреждения III уровня, позволяет выделить группу беременных с угрозой по реализации риска фетальной макросомии, с приемлемыми чувствительностью и специфичностью. При этом пороговым показателем веса плода в сроке 32–34 недели является значение 2032 грамма. Очевидно, что ультразвуковое исследование в 32–34 недели остается необходимым в качестве селективной скрининговой технологии, например при наличии известных факторов риска фетальной макросомии – высокий паритет, поздний материнский репродуктивный возраст, метаболические нарушения при беременности, в том числе гестационный сахарный диабет. А учет сопутствующих особенностей, таких как материнский анамнез, течение беременности, результаты клинико-лабораторного исследования, в рамках единого интегрального показателя, возможно, сделает прогноз формирования крупного плода более точным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аntenатальная 2D-ультразвуковая сонография для определения риска рождения плода с крупными размерами, проведенная в рамках пренатального скрининга III триместра, является необходимым инструментом селективной скрининговой технологии. Разработка интегральных многофакторных прогностических моделей фетальной макросомии, основанных на подсчете предполагаемого веса плода по способу Хэдлока в сроке 32–34 недели, представляется перспективным направлением, которое позволит существенно улучшить качество перинатальной помощи.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Macrosomia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 216. Obstet Gynecol. 2020;135(1):246–248. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003607>.
2. Cho K.H., Yoon S.J., Lim J. Epidemiology of macrosomia in Korea: growth and development. J Korean Med Sci. 2021;36(47):1–9. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e320>.
3. Martin J.A., Hamilton B.E., Osterman M. Births: Final data for 2019. Natl Vital Stat Rep. 2019;68(13):1–47.
4. Liang H., Zhang W.Y., Li X.T. Reference ranges of gestational weight gain in Chinese population on the incidence of macrosomia: a multi-center cross-sectional survey. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2017;52(3):147–152. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.03.002>.
5. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. с соавт. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава Российской Федерации; 2019. 169 с.

6. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И. с соавт. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации: статистические материалы. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2021. 171 с.
7. Beta J., Khan N., Khalil A. et al. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(3):308–318. <https://doi.org/10.1002/uog.20279>.
8. Ye J., Torloni M.R., Ota E. et al. Searching for the definition of macrosomia through an outcome-based approach in low- and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Global Survey in Africa, Asia and Latin America. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:324. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0765-z>.
9. Nguyen M.T., Ouzounian J.G. Evaluation and management of fetal macrosomia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):387–399. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.02.008>.
10. Chauhan S.P., Hendrix N.W., Magann E.F. et al. A review of sonographic estimate of fetal weight: vagaries of accuracy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(4):211–220. <https://doi.org/10.1080/14767050500223465>.
11. Shen Y., Zhao W., Lin J., Liu F. Accuracy of sonographic fetal weight estimation prior to delivery in a Chinese han population. *J Clin Ultrasound.* 2017;45(8):465–471. <https://doi.org/10.1002/jcu.22463>.
12. Hoopmann M., Abele H., Wagner N. et al. Performance of 36 different weight estimation formulae in fetuses with macrosomia. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(4):204–213. <https://doi.org/10.1159/000299475>.
13. Hadlock F.P., Harrist R.B., Sharman R.S. et al. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements – a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):333–337. [https://doi.org/10.1016/0002-378\(85\)90298-4](https://doi.org/10.1016/0002-378(85)90298-4).
14. Nwabuobi C., Odibo L., Camisasca-Lopina H. et al. Comparing INTERGROWTH-21st century and hadlock growth standards to predict small for gestational age and short-term neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(11):1906–1912. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1533945>.
15. Goto E. Diagnostic value of sonographic fetal anthropometries and anthropometric formulas to identify macrosomia: a meta-analysis. *Minerva Ginecol.* 2020;72(3):157–164. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.20.04535-9>.
16. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: приказ М-ва здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н. <https://base.garant.ru/70352632> (дата обращения: 22.09.2022).
17. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: приказ М-ва здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н. <https://docs.cntd.ru/document/566162019> (дата обращения: 22.09.2022).

#### **Сведения об авторах**

С. Р. Беломестнов – кандидат медицинских наук;  
 О. Ю. Севостьянова – доктор медицинских наук;  
 Т. В. Чумарная – кандидат биологических наук;  
 Ю.В. Томина – заведующая отделением  
 антенатальной охраны плода.

#### **Information about the authors**

S. R. Belomestnov – Ph.D. in medicine;  
 O. Yu. Sevostyanova – Doctor of Science (Medicine);  
 T. V. Chumarnaya – Ph.D. in biology;  
 Yu. V. Tomina – Head of the Department of Antenatal  
 Fetal Protection.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ СО «ЕКПЦ».

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee.

**Информированное согласие** было подписано всеми пациентами.

**Informed consent** was signed by all patients.

Статья поступила в редакцию 17.06.2022; одобрена после рецензирования 17.08.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 17.06.2022; approved after reviewing 17.08.2022; accepted for publication 26.09.2022.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МНЕНИЯ ВРАЧЕЙ И ПАЦИЕНТОК  
АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПО ВОПРОСАМ КОММУНИКАЦИИ**К. Р. Амлаев<sup>1</sup>, С. А. Бакунц<sup>2</sup>, Е. М. Кузьмина<sup>3</sup>, А. А. Хрипунова<sup>4</sup>, Х. Т. Дахкильгова<sup>5</sup><sup>1,2,4,5</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия<sup>3</sup> Министерство здравоохранения Ставропольского края, Ставрополь, Россия<sup>1</sup> [kum672002@mail.ru](mailto:kum672002@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-6576-4720><sup>2</sup> [kum672002@mail.ru](mailto:kum672002@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3134-1006><sup>3</sup> [gcmpstav@yandex.ru](mailto:gcmpstav@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0002-4546-9502><sup>4</sup> [fkcz2007@yandex.ru](mailto:fkcz2007@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0001-8734-4188><sup>5</sup> [hava.dahkilgova@gmail.com](mailto:hava.dahkilgova@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0002-2726-6381>**Аннотация**

**Введение.** В статье представлены результаты изучения коммуникативных паттернов, сложившихся в повседневной акушерско-гинекологической практике, а также сравнительный анализ представления о них пациенток и врачей. **Цель исследования** – изучить и сравнить мнения врачей и пациенток акушерско-гинекологического профиля по вопросам коммуникации. **Материалы и методы.** Были опрошены 491 акушер-гинеколог и 975 пациенток, находившихся на лечении в акушерско-гинекологических стационарах и женских консультациях. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS v 24.0. Качественные данные выражали долями (%), для которых рассчитывали 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) по методу Уилсона. Значимость различий между группами с номинальными переменными оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  (значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ ). **Результаты.** Выявлено, что трудности коммуникации всегда возникают у 3,1 % пациенток и 25,3 % врачей. За большую вовлеченность больных в процесс принятия решений в отношении тактики лечения высказываются 67,5 % пациенток и только 8,8 % врачей. Врачи значительно чаще пациенток испытывают трудности коммуникации, редко удовлетворяют потребность пациенток в получении информации о состоянии их здоровья в полном объеме. **Обсуждение.** В настоящее время пациентки всё чаще хотят участвовать в обсуждении своего диагноза и тактики лечения наравне с врачом. Новизной данного исследования является сравнение ответов на одинаковые вопросы от пациенток и врачей, что позволяет оценить две точки зрения участников коммуникации. **Заключение.** Врачи чаще пациенток испытывают трудности коммуникации, не могут удовлетворить потребность пациенток в получении информации о состоянии их здоровья в полном объеме. Необходимо более широкое внедрение современных технологий в коммуникативный процесс, а выявленные паттерны коммуникации и мнения основных участников коммуникативного процесса должны быть положены в основу при разработке мер, направленных на повышение его эффективности.

**Ключевые слова:** коммуникации, пациентки, медицинские специалисты

**Для цитирования:** Амлаев К.Р., Бакунц С.А., Кузьмина Е.М., Хрипунова А.А., Дахкильгова Х.Т. Сравнительный анализ мнения врачей и пациенток акушерско-гинекологического профиля по вопросам коммуникации. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):9-17. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-9-17>.

@ Амлаев К.Р., Бакунц С.А., Кузьмина Е.М., Хрипунова А.А., Дахкильгова Х.Т.

@ Amlaev K. R., Bakunts S. A., Kuz'mina E.M., Khripunova A.A., Dahkilgova Kh.T.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE OPINION OF PHYSICIANS AND PATIENTS OF THE OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL CLINICS ON COMMUNICATION ISSUES

K. R. Amlaev<sup>1</sup>, S. A. Bakunts<sup>2</sup>, E. M. Kuz'mina<sup>3</sup>, A. A. Khripunova<sup>4</sup>, Kh. T. Dahkilgova<sup>5</sup><sup>1,2,4,5</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia<sup>3</sup> Ministry of Health of the Stavropol Territory, Stavropol, Russia<sup>1</sup> [kum672002@mail.ru](mailto:kum672002@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-6576-4720><sup>2</sup> [kum672002@mail.ru](mailto:kum672002@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3134-1006><sup>3</sup> [gcmpstav@yandex.ru](mailto:gcmpstav@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0002-4546-9502><sup>4</sup> [fktcz2007@yandex.ru](mailto:fktcz2007@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0001-8734-4188><sup>5</sup> [hava.dahkilgova@gmail.com](mailto:hava.dahkilgova@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0002-2726-6381>**Abstract**

**Introduction** The article presents the results of the study of communicative patterns that have developed in everyday obstetric and gynecological practice, as well as a comparative analysis of the representation of patients and doctors about them. **The purpose of the study** was to study and compare the opinions of doctors and patients of obstetric and gynecological profile on communication issues. **Materials and methods.** A total of 491 obstetrician-gynecologists and 975 patients treated in obstetrician-gynecological hospitals and antenatal clinics were interviewed. The data were statistically processed using the SPSS v 24.0 software package. Qualitative data were expressed as fractions (%), for which the 95 % confidence interval (95 % CI) was calculated by the Wilson method. Significance of differences between groups with nominal variables was assessed using the  $\chi^2$  test (differences were considered significant if  $p \leq 0.05$ ). **Results.** It was revealed that 3.1 % of patients and 25.3 % of physicians always face communication difficulties. In the case of patients, 67.5 % of patients and only 8.8 % of doctors were in favor of greater involvement in the decision-making process regarding treatment tactics. Physicians experience communication difficulties much more often than patients, and rarely satisfy patients' need to receive information about their health condition in full. **Discussion.** Patients nowadays increasingly want to participate in discussions about their diagnosis and treatment tactics on an equal footing with their physician. The novelty of this study is the comparison of responses to the same questions from patients and physicians, which allows us to assess the two perspectives of communication participants. **Conclusion.** Physicians are more likely to have difficulty communicating with patients and are unable to meet patients' need for full information about their health status. More widespread implementation of modern technologies in the communication process is needed, and the identified communication patterns and opinions of the main participants in the communication process should be the basis for the development of measures aimed at improving its effectiveness. **Keywords:** communications, patients, medical specialists

**For citation:**Amlaev K. R., Bakunts S. A., Kuz'mina E.M., Khripunova A.A., Dahkilgova Kh.T. Comparative analysis of the opinion of physicians and patients of the obstetric and gynecological clinics on communication issues. Ural medical journal. 2022;21(5):9-17. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-9-17>.**ВВЕДЕНИЕ**

Эффективное общение может привести к улучшению здоровья, так как продуктивная беседа между врачом и пациентом помогает установить правильный диагноз, разработать соответствующий план лечения и облегчить достижение целей лечения. Пациенты должны понимать суть своей болезни, риски и преимущества различных вариантов лечения. Это поможет им принимать совместно с доктором обоснованные решения о плане лечения [1–5]. Медицинским работникам также необходимо понимать ценности, предпочтения и убеждения пациента в отношении здоровья [6–8].

Терапевтический альянс основывается не только на взаимоотношениях врача с пациентом, но также медицинских работников между собой [9–12], с родственниками пациента и иными лицами, принимающими участие в судьбе пациента [13–15].

Медицинские работники с хорошими коммуникативными навыками могут точнее определить проблемы пациентов, способствовать лучшей пси-

хологической адаптации пациента и повышению его удовлетворенности лечением [16–18]. Кроме того, специалисты с развитыми навыками коммуникации испытывают меньше стресса на рабочем месте и получают большее удовлетворение от работы [19–22]. Данная проблема особенно актуальна в акушерско-гинекологической практике.

Цель исследования – изучить и сравнить мнения врачей и пациенток акушерско-гинекологического профиля по вопросам коммуникации.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В городах Ставропольского края (Ставрополе, Невинномысске, Пятигорске, Михайловске, Георгиевске, Буденновске, Кисловодске, Ессентуках, Ипатово, Новоалександровске, Светлограде) в ноябре 2021 г. были опрошены 491 акушер-гинеколог и 975 пациенток, находившихся на лечении в акушерско-гинекологических стационарах и женских консультациях. Для проведения исследования было получено разрешение локального этического комитета

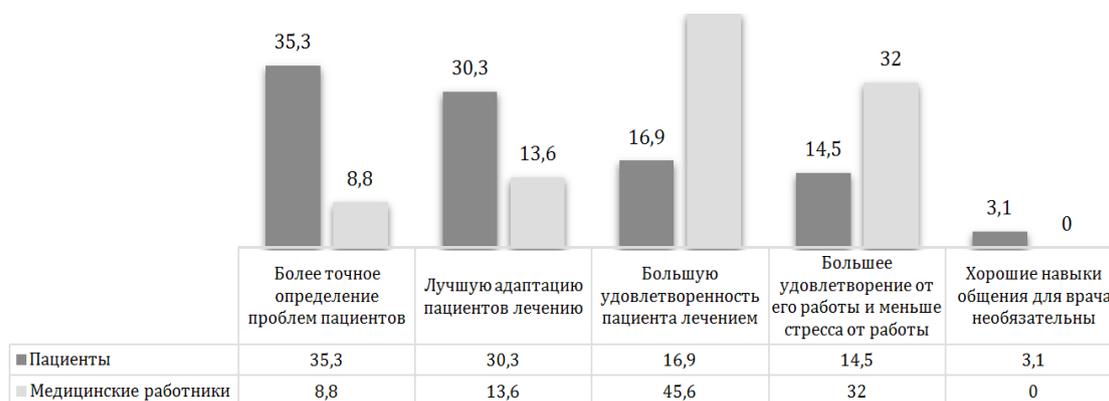


Рис. 1. Оценка респондентами пользы наличия хороших коммуникативных навыков у врача, %

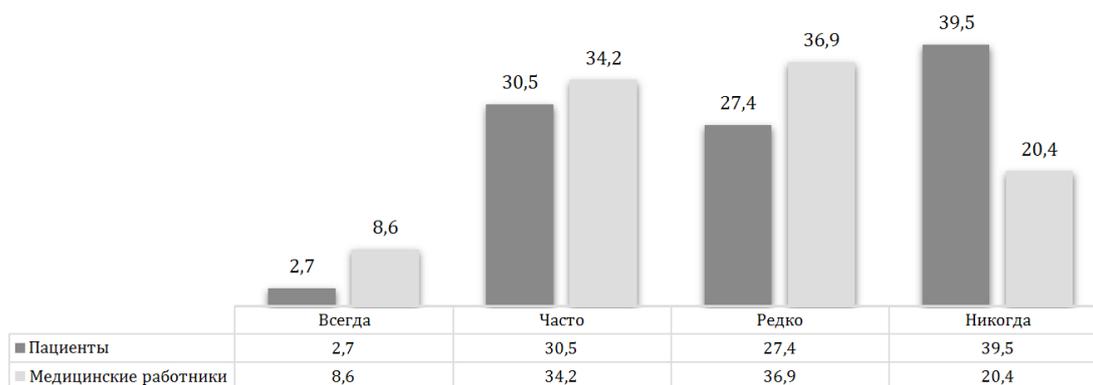


Рис. 2. Оценка респондентами учета мнения пациента врачом в ходе приема, %

Ставропольского государственного медицинского университета (протокол № 103 от 21.10.2021 г.). Исследование носило анонимный характер и проводилось в виде одномоментного количественного исследования и структурированного интервью (самозаполнение анкет). В анкете респонденту предлагалось выбрать один из нескольких предложенных вариантов ответов.

Анкета для медицинских работников содержала несколько блоков вопросов:

- социально-демографический блок (пол, возраст, семейное положение, уровень образования и дохода, место проживания респондентов и др.);

- блок, позволяющий оценить коммуникативные паттерны врачей во взаимодействии с пациентами;

- блок, позволяющий оценить коммуникативные паттерны пациенток;

- блок, позволяющий оценить коммуникативные паттерны в медицинской команде.

Анкета для пациенток акушерско-гинекологического профиля содержала следующие блоки вопросов:

- социально-демографический блок (пол, возраст, семейное положение, уровень образования и дохода, место проживания респондентов и др.).

- блок, позволяющий оценить критерии выбора врача;

- блок, позволяющий оценить желаемые коммуникативные паттерны пациенток;

- блок, позволяющий оценить коммуникативные паттерны врачей;

- блок, позволяющий оценить качество оказания медицинской помощи.

Распределение респондентов по возрасту, семейному положению, месту жительства, уровню жизни и образования представлено в табл. 1.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS v 24.0. Качественные данные выражали долями (%), для которых рассчитывали 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) по методу Уилсона. Значимость различий между группами с номинальными переменными оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  (значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Представляет интерес сопоставление полученных результатов исследования акушеров-гинекологов и их пациенток. Сравнение ответов врачей и пациенток в отношении важности тех или иных качеств врача выявило их диссоциацию. Так, важность наличия знаний у врача отметили 88,2 % врачей и лишь 18,8 % (95 % ДИ 16,3–20,1) пациенток ( $p \leq 0,001$ ). Однако обе группы подчеркнули важность наличия профессиональных навыков (опыта) (врачи – 87,8 %; пациентки – 84,8 % (95 % ДИ 80,6–87,5)).

Важность умения найти подход к пациенту отметили 88 % врачей и 55,5 % (95 % ДИ 52,3–58,2) их пациенток ( $p \leq 0,001$ ). Дипломатичность врача явля-

Распределение опрошенных с учетом социально-демографических факторов

Показатели		Количество опрошенных			
		Врачи		Пациентки	
		абс.	%	абс.	%
Возраст	до 20 лет	0	0	89	9,1
	20–30 лет	11	2,2	305	31,3
	31–40 лет	298	60,7	377	38,7
	41–50 лет	110	22,4	150	15,4
	старше 50 лет	72	14,7	54	5,5
Семейное положение	не замужем/не женат	124	25,3	225	23,1
	в официальном браке	228	46,4	362	37,1
	в «гражданском» браке	83	16,9	196	20,1
	разведены или проживают отдельно от супруга	56	11,4	140	14,4
	вдовы/вдовцы	0	0	52	5,3
Уровень образования	среднее профессиональное	0	0	324	33,2
	незаконченное высшее	0	0	377	38,7
	высшее профессиональное	0	0	163	16,7
	послевузовское профессиональное	491	100	111	11,4
Место жительства	г. Ставрополь	491	100	318	32,6
	другие города Ставропольского края	0	0	287	29,4
	села Ставропольского края	0	0	202	20,7
	соседние регионы	0	0	126	12,9
Уровень жизни респондентов в зависимости от их ежемесячного дохода	менее 10 тыс. рублей в месяц	1	0,2	54	5,5
	10–20 тыс. рублей	2	0,4	191	19,6
	30–40 тыс. рублей	1	0,2	217	22,3
	40–50 тыс. рублей	159	32,4	145	14,9
	50–70 тыс. рублей	165	33,6	125	12,8
	70–100 тыс. рублей	124	25,3	175	17,9
	затруднились ответить	39	7,9	68	7,0

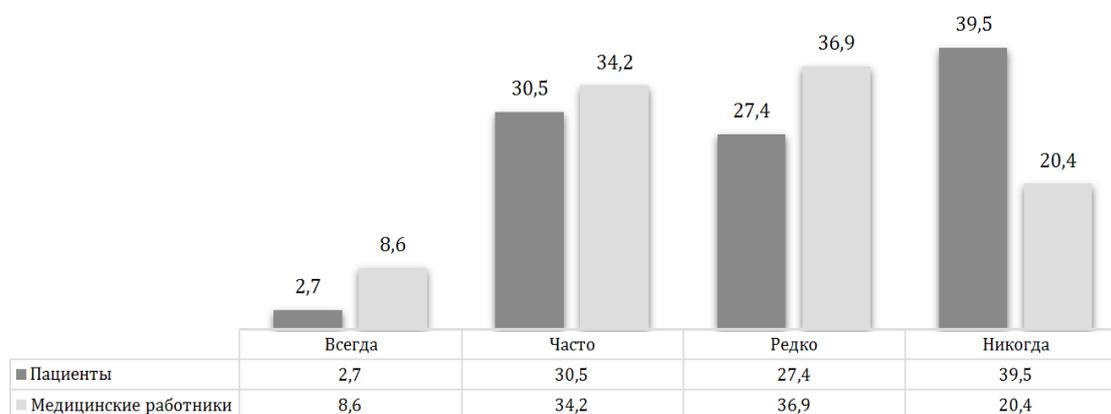


Рис. 3. Оценка респондентами использования услуг телемедицины, %

ется значимым качеством для 86,6 % врачей и 57,5 % (95 % ДИ 54,5–60,8) пациентов ( $p \leq 0,001$ ). Простота и доступность врача значимы для 73,5 % докторов и 63,7 % (95 % ДИ 60,2–65,9) пациентов ( $p \leq 0,001$ ). Обе группы отметили значимость бескорыстности врача, причем врачи чаще отмечали это качество, чем пациенты (58,9 % и 49,1 % (95 % ДИ 46,9–52,4) соответственно) ( $p \leq 0,001$ ).

Хорошие навыки общения с пациентом, по мнению респондентов, дают врачу: более точное определение проблем пациентов (пациенты – 35,3 %

(95 % ДИ 32,8–37,4), врачи – 8,8 % (95 % ДИ 6,9–10,3), лучшую адаптацию пациентов к лечению (пациенты – 30,3 % (95 % ДИ 31,2–33,5), врачи – 13,6 % (95 % ДИ 10,5–16,2), большую удовлетворенность пациента лечением (пациенты – 16,9 % (95 % ДИ 14,6–17,5), врачи – 45,6 % (95 % ДИ 43,1–49,7) ( $p \leq 0,001$ ) (рис. 1).

По мнению респондентов, дистанция между врачом и пациентом при общении должна быть: 20–30 см (пациенты – 23,5 %, врачи – 12,4 %); 40–50 см (пациенты – 49,4 %, врачи – 12,4 %); 60–100 см (пациен-

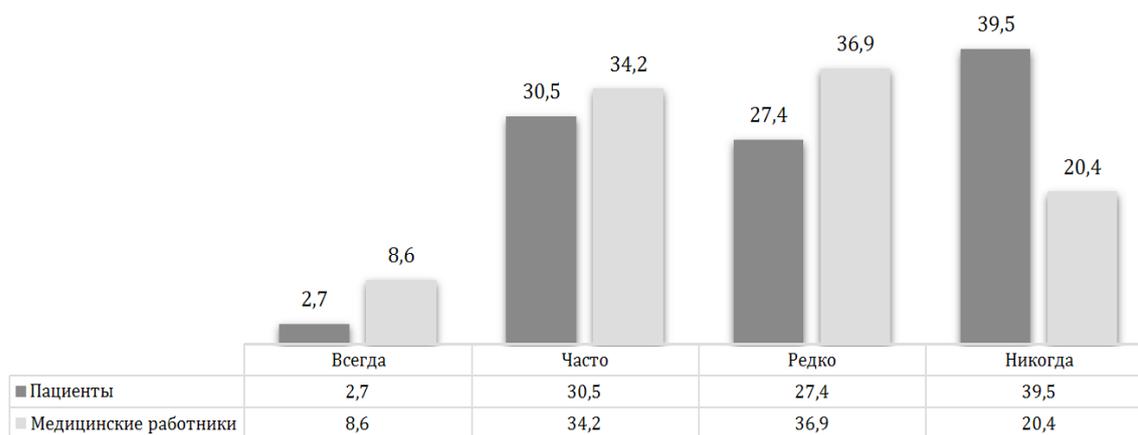


Рис. 4. Оценка респондентами частоты сокрытия какой-либо информации пациентами, %

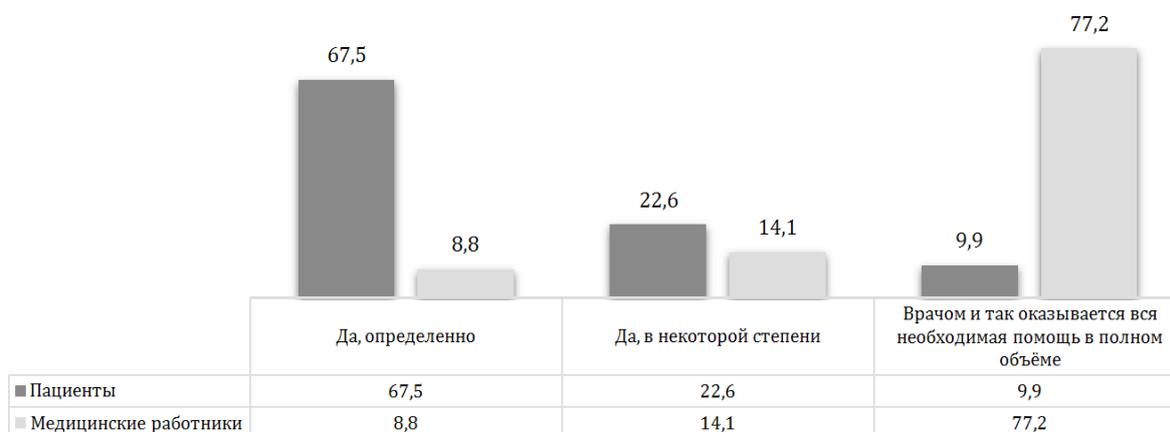


Рис. 5. Оценка респондентами желания вовлечь пациента в принятие решений относительно лечения, %

ты – 13,5 %, врачи – 42,2 %); 1 м и более (пациенты – 13,5 %, врачи – 33,0 %) ( $p \leq 0,001$ ).

Среди вариантов обращения врачей к пациентам в группе пациентов лидирует ответ «по имени и отчеству» (64,1 %), а в группе докторов – «по фамилии» – 39,3 % (95 % ДИ 35,4–42,8). Довольно часто используется обращение «пациентка», оно встречается в 19,4 % случаев в группе пациенты и 12,2 % (95 % ДИ 9,6–15,2) в группе докторов ( $p \leq 0,001$ ).

Пациенты существенно чаще отмечают, что врачи представляются им в начале приема и обозначают свою роль. Ответ представляются «всегда» дали 29,9 % (95 % ДИ 27,4–31,2) пациентов и 17,3 % (95 % ДИ 14,3–20,1) врачей; «часто» – 34,5 % (95 % ДИ 32,1–36,6) и 28,3 % (95 % ДИ 24,2–31,6); «редко» – 16,7 % (95 % ДИ 14,8–18,5) пациентов и 33,8 % (95 % ДИ 30,2–36,8) врачей ( $p \leq 0,001$ ).

Во время беседы врачи прислушиваются к мнению пациента редко, так ответили 43 % (95 % ДИ 40,8–45,3) пациентов и 31,6 % (95 % ДИ 28,1–34,4) врачей. Ответ «никогда не прислушиваются» к мнению пациента дали 9,8 % (95 % ДИ 8,2–11,6) пациентов и 22,4 % (95 % ДИ 19,3–24,8) врачей ( $p \leq 0,001$ ) (рис. 2).

Врачи редко обозначают период времени, которым они располагают для общения с пациентом, так считают 53,2 % (95 % ДИ 50,2–57,8) пациентов и 45,6 % (95 % ДИ 42,6–48,8) врачей.

Мнение пациентов и докторов о том, резюмирует ли врач сказанное во время приема, существенно

различается: 38,9 % (95 % ДИ 34,2–43,1) докторов и лишь 10,3 % (95 % ДИ 8,9–11,6) пациентов утверждают, что врач всегда резюмирует беседу, в то же время 51,8 % (95 % ДИ 48,2–54,6) пациентов и 7,9 % (95 % ДИ 6,6–9,3) врачей указали, что они никогда не подводят итоги встречи ( $p \leq 0,001$ ).

Респонденты также по-разному оценивают внимательность врача при передаче ему информации пациентом: врачи всегда внимательны к пациентам – так считают 22,6 % пациентов и 49,1 % (95 % ДИ 45,2–52,6) врачей, часто внимательны – 51,2 % пациентов и 34,2 % (95 % ДИ 30,4–37,5) врачей ( $p \leq 0,001$ ).

Услугами телемедицины (консультации, диагностика, лечение) дистанционно, через интернет-связь пользуется пока небольшой процент пациентов (16,5 % (95 % ДИ 13,0–19,3)) в сравнении с врачами (51,5 % (95 % ДИ 46,9–54,2)). Считают, что телемедицина не может заменить непосредственного общения врача с пациентом, 10,6 % (95 % ДИ 8,1–12,6) пациентов и 8,8 % (95 % ДИ 6,4–10,2) врачей ( $p \leq 0,001$ ) (рис. 3).

Не пользуются социальными медиа 27,6 % пациентов и 33,4 % врачей. При этом наиболее популярным ресурсом среди пациентов является Инстаграм (25,4 %), а среди врачей – ТикТок (25,3 %).

По мнению 34,8 % (95 % ДИ 30,6–38,5) пациентов, врачи и пациенты равноправны во время беседы в ходе приема, так же считают 21,2 % (95 % ДИ 18,3–24,6) врачей. На более важное значение роли

врача указали 29,9 % (95 % ДИ 26,3–33,6) пациентов и 65,6 % (95 % ДИ 63,1–68,5) врачей. Приоритет роли пациента отметили 16,6 % (95 % ДИ 13,0–19,2) пациентов и 13 % (95 % ДИ 10,8–15,4) врачей ( $p \leq 0,001$ ).

Мнения респондентов о действиях врачей для уменьшения неудобства и дискомфорта пациенток при проведении интимных (гинекологических) процедур разошлись. Среди пациентов только 24,2 % (95 % ДИ 20,4–27,3) считают, что врачи это делают всегда, в то время как данный ответ выбрали 68 % врачей. Отсутствие попыток врачей минимизировать неудобства отметили 9,4 % (95 % ДИ 6,8–12,4) пациентов ( $p \leq 0,001$ ).

В сравнении с пациентами врачи чаще считают, что пациенты скрывают от врача какую-либо информацию. Ответ «всегда» скрывают дали 2,7 % (95 % ДИ 2,1–3,2) пациентов и 8,6 % (95 % ДИ 6,9–10,5) врачей; «часто» – 30,5 % (95 % ДИ 27,3–34,2) пациентов и 34,2 % (95 % ДИ 30,2–38,3) врачей; «никогда» – 39,5 % (95 % ДИ 36,2–43,9) пациентов и 20,4 % (95 % ДИ 17,6–23,4) врачей ( $p \leq 0,001$ ) (рис. 4).

По мнению 57,4 % (95 % ДИ 54,3–60,8) врачей, пациенты их всегда перебивают, такого же мнения придерживаются лишь 5,7 % пациентов. Утверждают, что никогда не перебивают врача 47,3 % пациентов, при этом такой вариант ответа не был выбран докторами ( $p \leq 0,001$ ).

Не оценивают понимание пациентом переданной ему информации 40 % (95 % ДИ 34,8–43,6) докторов. Преимущественным приемом оценить понимание пациентом речи врача является предложение задать уточняющие вопросы. Так ответили 44,7 % пациентов и 52,1 % (95 % ДИ 48,2–57,4) врачей. Просьбы повторить информацию за врачом встречаются реже (пациенты – 31,7 %, доктора – 8,1 % (95 % ДИ 6,5–10,4)).

Врачей оказалось больше в группе тех, кто затрудняется с ответом на вопрос, кому нужно сообщать об онкологическом заболевании (врачи – 8,1 % (95 % ДИ 6,0–9,6), пациенты – 5,7 % (95 % ДИ 4,8–6,4)). Доктора чаще склоняются к тому, чтобы об онкологическом диагнозе сообщали и пациенту, и его родственникам (40,5 % врачей (95 % ДИ 36,8–44,2) и 18,3 % пациентов (95 % ДИ 16,2–19,9)) ( $p \leq 0,001$ ).

Врачи гораздо чаще, чем пациенты, утверждают, что доктор не должен утешать пациентов (31,6 % (95 % ДИ 28,3–34,2) и 16,2 % соответственно). При этом пациенты считают (43,6 % (95 % ДИ 39,8–46,2)), что доктор должен дать возможность пациенту выплеснуть негативные эмоции. Данный вариант ответа у докторов встречается реже (29,1 % (95 % ДИ 26,7–32,4)) ( $p \leq 0,001$ ).

Согласно ответам врачей 49,9 % (95 % ДИ 45,7–52,4) из их числа всегда документируют свои действия по информированию пациента и его семьи, только 13,9 % пациентов также ответили на данный вопрос. Отмечают, что врачи никогда не документируют свои действия по информированию пациентов, 53,4 % пациентов ( $p \leq 0,001$ ).

Более половины пациентов (52,7 % (95 % ДИ 48,2–56,3) и лишь 8,6 % докторов испытывают неудобство при обсуждении вопросов на сексуальную тему. Никогда не испытывают неудобство соответственно 12,7 % (95 % ДИ 10,2–14,6) и 27,9 % респондентов ( $p \leq 0,001$ ).

Среди врачей гораздо больше тех, кто в состоянии самостоятельно справиться со стрессом.

Вариант «всегда» выбрали 43,6 % врачей (95 % ДИ 39,4–46,9) и 15,1 % пациентов; «часто» – 48,1 % врачей (95 % ДИ 44,2–51,6), 18,7 % пациентов; «никогда» не в состоянии совладать со стрессом 14,6 % пациентов ( $p \leq 0,001$ ).

У участников беседы, врачей и их пациентов, нередко создается впечатление, что с ними разговаривают раздраженно или в «негативной» форме. «Часто» такое впечатление возникает у 20 % (95 % ДИ 16,8–23,2) пациентов и 32 % врачей, «никогда» – у 71,8 % (95 % ДИ 67,3–74,5) пациентов и 36,9 % (95 % ДИ 33,2–39,4) врачей, не возникало такого впечатления у 8,2 % (95 % ДИ 6,4–10,6) пациентов и 31,2 % (95 % ДИ 28,6–34,7) врачей ( $p \leq 0,001$ ).

По мнению 74,6 % пациентов, они относятся к врачам с уважением, так же считают 68 % (95 % ДИ 65,2–71,5) докторов, а 8,9 % пациентов и 7,9 % врачей считают, что уважают докторов, только когда они этого заслуживают ( $p = 0,004$ ).

Хотели бы, чтобы пациенты были в большей степени вовлечены в принятие решений относительно их лечения, 67,5 % (95 % ДИ 64,1–70,9) пациентов и только 8,8 % (95 % ДИ 6,4–10,3) докторов. Считают, что врачи и так делают все необходимое сами 77,2 % (95 % ДИ 72,6–80,7) врачей, с ними солидарны 9,9 % пациентов ( $p \leq 0,001$ ) (рис. 5).

По мнению 68 % пациентов и 41,8 % врачей (95 % ДИ 37,3–45,4), доктора доступно объясняют рекомендации, которые необходимо соблюдать после выписки из стационара. Однако 13,6 % (95 % ДИ 10,8–15,5) врачей и 10,1 % пациентов отмечают, что врачи ограничиваются выдачей выписки без объяснений ( $p \leq 0,001$ ).

Утверждают, что врач рассказывает пациенту или родственникам (сопровождающим лицам) о возможных побочных эффектах назначенных медикаментов, 66,1 % пациентов и 37,3 % врачей (95 % ДИ 33,8–40,6). Отмечают, что говорят о побочных эффектах пациентам частично 49,7 % докторов (95 % ДИ 46,2–53,4) и 20,8 % пациентов. При этом 10,1 % пациентов и 13,0 % врачей (95 % ДИ 11,3–15,9) утверждают, что пациентам выдается выписка без соответствующих разъяснений ( $p \leq 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективная коммуникация между врачом и пациентом оказывает существенное влияние на результат лечения, исход заболевания и формирование высокой приверженности лечению у пациентов. В настоящее время пациенты всё чаще хотят участвовать в обсуждении своего диагноза и тактики лечения наравне с врачом [23]. Зарубежные результаты в этом вопросе коррелируют с мнением пациентов, полученным в данном исследовании.

Также прослеживается корреляция с международными данными в вопросе вовлечения членов семьи в обсуждение диагноза и выбора тактики лечения. Большинство пациентов хотят, чтобы их диагноз и лечение обсуждались не только с ними, но и с близкими родственниками [24]

Акушерство и гинекология – довольно специфическая область медицины, что обусловлено повышенной эмоциональностью акушерско-гинекологических пациентов, высокой ответственностью за жизни матери и ребенка.

Последнее десятилетие в русскоязычных источниках не было опубликовано научных работ по теме коммуникаций в сфере акушерства и гинекологии. Однако данная тема актуальна в зарубежном научном поле, особенно в контексте обсуждения роли телемедицины в коммуникации с пациентами. Например, статья S. Lippke et al. посвящена разработке приложения для эффективной коммуникации пациенток и врачей-гинекологов, что обеспечивает снижение возникновения предотвратимых неблагоприятных событий и повышает удовлетворенность лечением у пациенток [25]. Исследование N. Nguyen et al. демонстрирует, что работа оперирующих гинекологов с симуляционными технологиями позволяет улучшить их технику коммуникации, особенно в экстренных ситуациях [26]. M. M. Good и S. Tapoue делают акцент на важности использования социальных медиа в развитии коммуникативных навыков врача-гинеколога [27]. Grace J. Johnson et al. в своем исследовании демонстрируют важность воспитания лидерских качеств и навыков эффективной коммуникации с коллегами и пациентами у нового поколения молодых гинекологов [28]. Данные работы описывают и доказывают эффективность использования информационно-коммуникационных технологий в профессиональной деятельности акушеров-гинекологов при их коммуникации с пациентками и коллегами. Зарубежные исследования демонстрируют неизбежное распространение телемедицинских технологий в повседневной практике врача. Несмотря на пока не слишком высокий уровень вовлеченности в телемедицину российских гинекологов и их пациентов, расширение использования информационно-коммуникационных технологий необходимо для повышения качества оказания медицинской помощи и обеспечения возможности оказания квалифицированной помощи пациентам, проживающим в сельской местности и на отдаленных территориях [29–32].

В данной работе впервые было проведено сплошное социологическое исследование среди врачей акушеров-гинекологов Ставропольского края, что обеспечивает высокий уровень доказательности полученных данных. Новизной данного исследования является также сравнение ответов на одинаковые вопросы от пациентов и врачей, что позволяет оценить две точки зрения участников коммуникации.

В дальнейшем планируется разделить пациенток с заболеваниями гинекологического профиля и беременностью; выделить их ответы в зависимости от имеющейся патологии (например, воспалительные заболевания органов малого таза и онкологические заболевания); учитывать этнокомпонент (более точная информация при сегрегировании пациентов с учетом этнического, конфессионального факторов) [33–35].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить наличие трудностей коммуникации, которые всегда возникают у 3,1 % пациентов и 25,3 % врачей. При этом заинтересованность в принятии совместных решений в отношении тактики лечения различается у участников терапевтического процесса. За большую вовлеченность высказываются 67,5 % пациентов и только 8,8 % врачей. Значительная часть врачей не оценивает понимание пациентом переданной ему информации. При выписке из стационара 13,6 % врачей ограничиваются лишь выдачей выписки из стационара без устных объяснений. При назначении медикаментозного лечения 49,7 % докторов и 20,8 % пациентов отмечают, что о побочных эффектах лекарств сообщают от случая к случаю, что способствует низкой приверженности лечению. Стоит отметить, что телемедицинские услуги набирают популярность, ими пользуются больше половины докторов (51,5 %) и только 16,5 % пациентов. При этом каждый десятый (10,6 % пациентов и 8,8 % врачей) полагает, что альтернативы прямому общению участников терапевтического процесса нет.

Врачи значительно чаще пациентов испытывают трудности коммуникации и зачастую не могут удовлетворить потребность пациентов в получении информации о состоянии их здоровья в полном объеме.

Необходимо более широкое внедрение современных информационно-коммуникационных технологий в процесс взаимодействия медицинских специалистов и пациентов.

Выявленные паттерны коммуникации и мнения основных участников коммуникативного процесса должны быть положены в основу при разработке мер, направленных на повышение его эффективности.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Амлаев К.Р., Дахкильгова Х.Т., Хрипунова А.А., Блинкова Л.Н. Сравнительный анализ уровня грамотности в вопросах здоровья жителей Северо-Кавказского федерального округа. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022;30(1):86–90. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-1-86-90>.
2. Holt J.M., Cusatis R., Winn A. et al. The Impact of Previsit Contextual Data Collection on Patient-Provider Communication and Patient Activation: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. JMIR Res Protoc. 2020;9(9):e20309. <https://doi.org/10.2196/20309>.
3. Ocloo J., Garfield S., Franklin B.D., Dawson S. Exploring the theory, barriers and enablers for patient and public involvement across health, social care and patient safety: a systematic review of reviews. Health Res Policy Syst. 2021;19(1):8. <https://doi.org/10.1186/s12961-020-00644-3>.
4. Street R.L. Jr, Makoul G., Arora N.K., Epstein R.M. How does communication heal? Pathways linking clinician-patient communication to health outcomes. Patient Educ Couns. 2009;74(3):295–301. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.11.015>.
5. Street R.L. Jr, Haidet P. How well do doctors know their patients? Factors affecting physician understanding of patients' health beliefs. J Gen Intern Med. 2011;26(1):21–27. <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1453-3>.
6. Levy A.G., Scherer A.M., Zikmund-Fisher B.J., Larkin K., Barnes G.D., Fagerlin A. Prevalence of and Factors Associated With Patient Nondisclosure of Medically Relevant Information to Clinicians. JAMA Netw Open. 2018;1(7):e185293. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.5293>.

7. Luff D., Martin E.B. Jr, Mills K., Mazzola N.M., Bell S.K., Meyer E.C. Clinicians' strategies for managing their emotions during difficult healthcare conversations. *Patient Educ Couns.* 2016;99(9):1461–1466. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2016.06.017>.
8. Schwappach D., Richard A. Speak up-related climate and its association with healthcare workers' speaking up and withholding voice behaviours: a cross-sectional survey in Switzerland. *BMJ Qual Saf.* 2018;27(10):827–835. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2017-007388>.
9. Foronda C., MacWilliams B., McArthur E. Interprofessional communication in healthcare: An integrative review. *Nurse Educ Pract.* 2016;19:36–40. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2016.04.005>.
10. Nguyen J., Smith L., Hunter J., Harnett J.E. Conventional and Complementary Medicine Health Care Practitioners' Perspectives on Interprofessional Communication: A Qualitative Rapid Review. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10):650. <https://doi.org/10.3390/medicina55100650>.
11. Singh N., Kulkarni S., Gupta R. Is emotional intelligence related to objective parameters of academic performance in medical, dental, and nursing students: A systematic review. *Educ Health (Abingdon).* 2020;33(1):8-12. [https://doi.org/10.4103/efh.Efh\\_208\\_17](https://doi.org/10.4103/efh.Efh_208_17).
12. Sheehan J., Laver K., Bhojti A. et al. Methods and Effectiveness of Communication Between Hospital Allied Health and Primary Care Practitioners: A Systematic Narrative Review. *J Multidiscip Healthc.* 2021;14:493–511. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S295549>.
13. Jansen R., Reid M. Communication Technology Use by Caregivers of Adolescents With Mental Health Issues: Systematic Review. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(8):e13179. <https://doi.org/10.2196/13179>.
14. Lavender V., Gibson F., Brownsdon A., Fern L., Whelan J., Pearce S. Health professional perceptions of communicating with adolescents and young adults about bone cancer clinical trial participation. *Support Care Cancer.* 2019;27(2):467–475. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4337-4>.
15. Katsivarda C., Assimakopoulos K., Jelastopulu E. Communication-based suicide prevention after the first attempt. A systematic review. *Psychiatriki.* 2021;32(1):51–58. <https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.003>.
16. Mao Y., Ning W., Zhang N. et al. The Therapeutic Relationship in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(7):3460. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073460>.
17. Kraft-Todd G.T., Reinero D.A., Kelley J.M. et al. Empathic nonverbal behavior increases ratings of both warmth and competence in a medical context. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177758. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177758>.
18. Lee S.E., Choi J., Lee H. et al. Factors Influencing Nurses' Willingness to Speak Up Regarding Patient Safety in East Asia: A Systematic Review. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021;14:1053–1063. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S297349>.
19. Mendez M.P., Patel H., Talan J. et al. Communication Training in Adult and Pediatric Critical Care Medicine. A Systematic Review. *ATS Sch* 2020;1(3):316–330. <https://doi.org/10.34197/ats-scholar.2019-0017RE>.
20. de Soysa Mata Á.N., de Azevedo K.P.M., Braga L.P. et al. Training in communication skills for self-efficacy of health professionals: a systematic review. *Hum Resour Health.* 2021;19(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12960-021-00574-3>.
21. Gutiérrez-Puertas L., Márquez-Hernández V.V., Gutiérrez-Puertas V. et al. Educational Interventions for Nursing Students to Develop Communication Skills with Patients: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(7):2241. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072241>.
22. Hsiao Y.L., Bass E.B., Wu A.W. et al. Implementation of a comprehensive program to improve coordination of care in an urban academic health care system. *J Health Organ Manag.* 2018;32(5):638–657. <https://doi.org/10.1108/JHOM-09-2017-0228>.
23. Doherty C., Stavropoulou C. Patients' willingness and ability to participate actively in the reduction of clinical errors: a systematic literature review. *Soc Sci Med.* 2012;75(2):257–263. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2012.02.056>.
24. Kovacs Burns K., Bellows M., Eigenseher C., Gallivan J. 'Practical' resources to support patient and family engagement in healthcare decisions: a scoping review. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:175. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-175>.
25. Lippke S., Wienert J., Keller F.M. et al. Communication and patient safety in gynecology and obstetrics - study protocol of an intervention study. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):908. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4579-y>.
26. Nguyen N., Watson W.D., Dominguez E. Simulation-Based Communication Training for General Surgery and Obstetrics and Gynecology Residents. *J Surg Educ.* 2019;76(3):856–863. <https://doi.org/10.1016/j.jsurg.2018.10.014>.
27. Good M.M., Tanouye S. Social Media Superpowers in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(4):787–800. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.07.007>.
28. Johnson G.J., Kilpatrick C.C., Zaritsky E. et al. Training the Next Generation of Obstetrics and Gynecology Leaders, A Multi-Institutional Needs Assessment. *J Surg Educ.* 2021;78(6):1965–1972. <https://doi.org/10.1016/j.jsurg.2021.06.010>.
29. Batsis J.A., DiMilia P.R., Seo L.M. et al. Effectiveness of Ambulatory Telemedicine Care in Older Adults: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(8):1737–1749. <https://doi.org/10.1111/jgs.15959>.
30. Brody C., Star A., Tran J. Chat-based hotlines for health promotion: a systematic review. *Mhealth.* 2020;6:36. <https://doi.org/10.21037/mhealth-2019-di-13>.
31. Buvik A., Bugge E., Knutsen G. et al. Quality of care for remote orthopaedic consultations using telemedicine: a randomised controlled trial. *BMC Health Serv Res.* 2016;16(1):483. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1717-7>.
32. Daniel F., Jabak S., Sasso R. et al. Patient-Physician Communication in the Era of Mobile Phones and Social Media Apps: Cross-Sectional Observational Study on Lebanese Physicians' Perceptions and Attitudes. *JMIR Med Inform.* 2018;6(2):e18. <https://doi.org/10.2196/medinform.8895>.
33. Gonçalves-Bradley D.C., J Maria A.R., Ricci-Cabello I. et al. Mobile technologies to support healthcare provider to healthcare provider communication and management of care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD012927. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012927.pub2>.
34. Ruth P., Emma F., Charlotte P. et al. Inequalities in General Practice Remote Consultations: A Systematic Review. *BJGP Open.* 2021;12(12):1–12. <https://doi.org/10.3399/BJGPO.2021.0040>.
35. Rønning SB, Bjørkly S. The use of clinical role-play and reflection in learning therapeutic communication skills in mental health education: an integrative review. *Adv Med Educ Pract.* 2019;10:415–425. <https://doi.org/10.2147/AMEPS202115>.

**Сведения об авторах:**

Карэн Робертович Амлаев – доктор медицинских наук, профессор;  
Сюзанна Араратовна Бакунц – врач;  
Елена Михайловна Кузьмина – кандидат медицинских наук;  
Алеся Александровна Хрипунова – кандидат медицинских наук;  
Хава Тагировна Дахкильгова – кандидат медицинских наук.

**Information about the authors**

Karen R. Amlaev – Doctor of Science (Medicine), Professor;  
Sjuzanna A. Bakunc – Physician;  
Elena M. Kuz'mina – Ph.D. in medicine;  
Alesya A. Khripunova – Ph.D. in medicine;  
Khava T. Dahkilgova – Ph.D. in medicine.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза** не применима.  
**Ethics approval** is not applicable.

**Информированное согласие** получено у всех участников исследования.  
**Informed consent** was obtained from all study participants.

Статья поступила в редакцию 20.07.2022; одобрена после рецензирования 22.08.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 20.07.2022; approved after reviewing 22.08.2022; accepted for publication 26.09.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 5. С. 18-25.  
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 5. P. 18-25.

Научная статья  
УДК 618.145:618.39  
DOI 10.52420/2071-5943-2022-21-5-18-25

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТРАНСФОРМАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Татьяна Георгиевна Траль<sup>1</sup>, Владислав Владимирович Хобец<sup>2</sup>, Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова<sup>3</sup>, Игорь Юрьевич Коган<sup>4</sup>

<sup>1, 2, 3, 4</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup> [ttg.tral@yandex.ru](mailto:ttg.tral@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8948-4811>

<sup>2</sup> [9562635@gmail.com](mailto:9562635@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-9305-0928>

<sup>3</sup> [gulyatolibova@yandex.ru](mailto:gulyatolibova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>

<sup>4</sup> [ikogan@mail.ru](mailto:ikogan@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>

### Аннотация

**Введение.** Привычное невынашивание беременности (ПНБ) на протяжении длительного времени остается актуальной проблемой современной медицины и характеризуется множественными патогенетическими механизмами прерывания беременности на ранних сроках. **Цель исследования** – изучить экспрессию рецепторов эстрогена, прогестерона, прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и стромального клеточного фактора-1 в биоптатах эндометрия у пациенток с ПНБ. **Материалы и методы.** Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проведено на 75 биоптатах эндометрия: 50 биоптатов эндометрия – у пациенток с ПНБ и хроническим эндометритом при потере не более трех беременностей, 25 биоптатов эндометрия – от условно здоровых пациенток. Биопсия эндометрия была выполнена с 19-го по 22-й день менструального цикла. Гистологическое исследование биоптатов эндометрия проведено по стандартной методике с окраской гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическим методом оценивали экспрессию рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (anti-PIBF) и стромального клеточного фактора-1 (anti-SDF-1). **Результаты.** У пациенток с ПНБ эндометрий соответствовал средней стадии фазы секреции в 32 % случаев. Методом иммуногистохимического исследования у пациенток с ПНБ верифицировано мультифокальное снижение экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в стромальном компоненте в 82 % случаев. Оценка экспрессии PIBF и SDF-1 в железах и строме эндометрия средней стадии фазы секреции у пациенток с ПНБ выявила статистически значимое снижение по сравнению с контрольной группой. **Обсуждение.** Наличие хронического эндометрита у пациенток с ПНБ приводит к нарушению секреторной трансформации эндометрия, снижению экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона в строме эндометрия, снижению экспрессии PIBF и SDF-1 в железах и строме эндометрия. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости патогенетической терапии хронического эндометрита и прегравидарной подготовки у пациенток с ПНБ. **Заключение.** Независимо от полноценности трансформации эндометрия десинхронизация рецепторного профиля, изменение экспрессии иммунологических маркеров (PIBF и SDF-1) на фоне хронического эндометрита и нарушения структурно-молекулярных характеристик служат факторами потери беременности ранних сроков. **Ключевые слова:** эндометрий, хронический эндометрит, рецепторы эстрогена и прогестерона, прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, стромальный клеточный фактор-1

**Для цитирования:** Траль Т.Г., Хобец В.В., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. Структурно-функциональные и молекулярные механизмы трансформации эндометрия при привычном невынашивании беременности. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5): 18-25. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-18-25>.

@ Траль Т.Г., Хобец В.В., Толибова Г.Х., Коган И.Ю.

@ Tral T.G., Khobets V.V., Tolibova G.Kh., Kogan I.Yu.

## STRUCTURAL, FUNCTIONAL AND MOLECULAR MECHANISMS OF ENDOMETRIAL TRANSFORMATION IN HABITUAL PREGNANCY FAILURE

Tatyana G. Tral<sup>1</sup>, Vladislav V. Khobets<sup>2</sup>, Gulrukhsor Kh. Tolibova<sup>3</sup>, Igor Yu. Kogan<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup> D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia

<sup>1</sup> State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

<sup>1</sup> [ttg.tral@yandex.ru](mailto:ttg.tral@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8948-4811>

<sup>2</sup> [9562635@gmail.com](mailto:9562635@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-9305-0928>

<sup>3</sup> [gulyatolibova@yandex.ru](mailto:gulyatolibova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>

<sup>4</sup> [ikogan@mail.ru](mailto:ikogan@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>

### Abstract

**Introduction.** Habitual pregnancy failure (HPF) has long been a pressing problem of modern medicine and is characterized by multiple pathogenetic mechanisms of early pregnancy termination. **The aim of the study** was to examine the expression of estrogen, progesterone, progesterone-induced blocking factor and stromal cell factor-1 receptors in endometrial biopsy specimens from patients with HPF. **Materials and methods.** Histological and immunohistochemical studies were performed on 75 endometrial biopsies: 50 endometrial biopsies were taken from patients with HPF and chronic endometritis with no more than three pregnancies, and 25 endometrial biopsies were taken from conditionally healthy patients. Endometrial biopsy was performed on days 19 to 22 of the menstrual cycle. Histological examination of endometrial biopsy specimens was performed according to the standard technique with hematoxylin and eosin staining. The expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), progesterone-induced blocking factor (anti-PIBF), and stromal cell factor-1 (anti-SDF-1) was assessed by immunohistochemistry. **Results.** In patients with HPF, the endometrium corresponded to the middle stage of the secretion phase in 32 % of cases. Immunohistochemical study in patients with HPF verified multifocal decrease of estrogen and progesterone receptor expression in the stromal component in 82 % of cases. Assessment of PIBF and SDF-1 expression in the glands and stroma of the endometrial mid-stage secretion phase in patients with HPF revealed a statistically significant decrease compared to the control group. **Discussion.** The presence of chronic endometritis in patients with HPF leads to impaired endometrial secretory transformation, decreased expression of estrogen and progesterone receptors in the endometrial stroma, and decreased expression of PIBF and SDF-1 in the glands and endometrial stroma. The results of the study suggest the need for pathogenetic therapy of chronic endometritis and pregravidarial preparation in patients with HPF. **Conclusion.** Regardless of the completeness of endometrial transformation, desynchronization of the receptor profile, altered expression of immunological markers (PIBF and SDF-1) against the background of chronic endometritis, and structural and molecular disturbances serve as factors of early pregnancy loss.

**Keywords:** endometrium, chronic endometritis, estrogen and progesterone receptors, progesterone-induced blocking factor, stromal cell factor-1

### For citation:

Tral T.G., Khobets V.V., Tolibova G.Kh., Kogan I.Yu. Structural, functional, and molecular mechanisms of endometrial transformation in habitual pregnancy failure. Ural medical journal. 2022;21(5):18-25. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-18-25>

### ВВЕДЕНИЕ

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) на протяжении длительного времени остается актуальной проблемой современной медицины. Многочисленные отечественные и зарубежные исследования выявили полиэтиологичность ранних репродуктивных потерь, однако определить ведущий механизм ПНБ не удается [1–6].

Следует подчеркнуть, что преобладающая концепция хромосомной патологии трофобласта в этиологии прерывания беременности раннего срока нивелировала вклад эндометриального фактора при репродуктивных потерях, однако внедрение высокотехнологичных методов диагностики (иммуногистохимическое, иммуноцитохимическое, иммуно-

нофлуоресцентное исследование с использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии) для верификации патологии эндометрия убедительно продемонстрировали роль патологии эндометрия в патогенезе репродуктивных неудач при нормальном кариотипе эмбриона.

Известно, что полноценная трансформация эндометрия основана на балансе стероидогенеза, полноценности рецепторного профиля эндометрия, ангиогенеза и иммуногенеза. Кроме того, цитокины, хемокины, факторы роста и дифференцировки, которые непосредственно участвуют в циклической трансформации эндометрия, децидуализации и имплантации имеют опосредованную или непосредственную взаимосвязь с эстрогеном и прогестероном.

Показано, что паракринная регуляция циклической трансформации эндометрия обладает модулирующим влиянием на общие и локальные иммунные и эндокринные процессы, необходимые для имплантации эмбриона, роста и дифференцировки трофобласта [7–10].

В обеспечении иммунологического баланса в зоне имплантации участвует хемокин – стромальный клеточный фактор-1 – SDF-1 (CXCL12). В эндометрии SDF-1 опосредует пролиферативное действие эстрадиола и является эстрогензависимым фактором, участвующим в регуляции пролиферации и дифференцировки эпителиально-стромального взаимодействия, роста клеток и устойчивости к апоптозу, а также нормальному ангиогенезу в эндометрии [11, 12].

Во вторую половину цикла прогестерон совместно с прогестерон-индуцированным блокирующим фактором (PIBF – progesterone-induced-blocking factor) моделирует сбалансированное функционирование локального иммунитета в зоне имплантации, необходимого для установления и поддержания беременности [13–15].

С наступлением беременности синтез PIBF увеличивается во всех структурных компонентах плодово-эмбрионального комплекса – как в зоне nidации, так и в инвазивном трофобласте и самом эмбрионе, обеспечивая регуляторные механизмы трофобластической инвазии [16, 17]. Недостаток PIBF изменяет баланс цитокинов, что может привести к потере беременности [18].

Прогестерон может ингибировать SDF-1 – эстрогензависимый фактор и его рецептор в стромальных клетках эндометрия, что свидетельствует о необходимости баланса между эстрогеном и прогестероном для инвазии трофобласта в эндометрий, индукции плацентарного ангиогенеза и ремоделирования спиральных артерий матки [19–21].

Несмотря на многогранность проблемы ПНБ, доказано, что воспалительные заболевания органов малого таза оказывают значимое негативное влияние на репродуктивный потенциал [22, 23], что подтверждается высокой частотой выявления хронического эндометрита (ХЭ) (от 45 до 70 %) у женщин с ПНБ [24, 25].

Наличие ХЭ у пациенток с ПНБ препятствует прогрессированию беременности [26–29] вследствие персистенции воспалительного агента в ткани эндометрия, что влечет за собой изменение местного иммунного баланса, патологическое заживление ткани с формированием фиброза стромы и коллагенизации стенок сосудов [30–32], а также повреждению рецепторного профиля эндометрия с последующей аномальной циклической трансформацией, неполноценной имплантацией и децидуализацией эндометрия [33, 34].

Применение комплексного подхода к изучению морфофункциональных особенностей в период «окна имплантации» позволит уточнить патогенетические взаимодействия молекулярных механизмов трансформации эндометрия у пациенток с ПНБ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использован биопсийно-операционный материал от 75 пациенток, из которых 50 пациенток с привычным невынашиванием беременности, проходивших обследование на базе ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д. О. Отта». Критериями включения в исследование явились: привычная потеря беременности (2–3 беременности на сроке 5–8 недель); отсутствие сопутствующей гинекологической патологии (миома матки, наружный генитальный эндометриоз, СПЯ); тяжелой соматической патологии; отсутствие приема гормональных препаратов в течение трех месяцев перед биопсией эндометрия; наличие верифицированного хронического эндометрита по совокупности гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия. В контрольную группу включены 25 биоптатов эндометрия от условно здоровых пациенток, пожелавших пройти обследование при планировании беременности в ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д. О. Отта». Критерии включения в контрольную группу: эндометрий средней стадии фазы секреции, отсутствие морфологических признаков хронического эндометрита. Биопсия эндометрия пациенткам

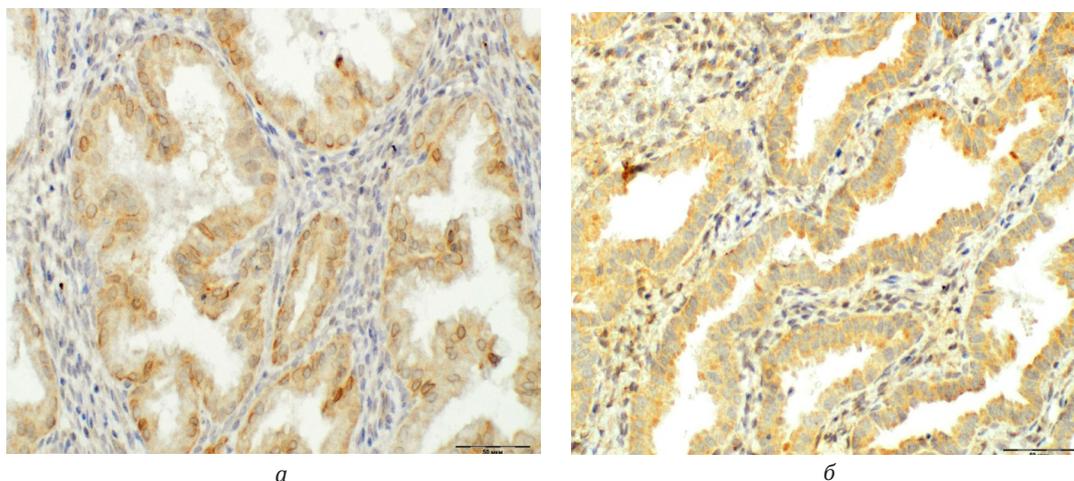


Рис. 1. Экспрессия в эндометрии средней стадии фазы секреции контрольной группы: а – прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF); б – стромальный клеточный фактор-1 (SDF-1). ИГХ ×400

с ПНБ была выполнена с 19-го по 22-й день менструального цикла при нормопонирующей вариации менструального цикла 28–29 дней, через три-четыре месяца после последней потери беременности.

#### Гистологическое исследование

Гистологическое исследование биоптатов эндометрия проведено по стандартной методике с фиксацией материала в 10%-м нейтральном формалине (pH 7.2) и гистологической проводки в гистопроцессоре Histo-Tek VP1 (Sakura, Япония), после чего заливали в парафин и из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм с последующей окраской их гематоксилином и эозином («БиоВитрум», Россия). При световой микроскопии оценивали соответствие строения эндометрия дню менструального цикла, состояние желез, стромы и сосудистого компонента эндометрия, наличие или отсутствие гистологических признаков воспалительных и патологических изменений. Исследование проводили на микроскопе Olympus CX31 (Япония) при увеличении  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$ .

#### Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах, нанесенных на предметные стекла, покрытые поли-L-лизинном с использованием одноэтапного протокола и последующей демаскировкой антигена. Иммуногистохимический метод исследования включал: количественную и качественную оценку экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) в биоптатах эндометрия с использованием антител к рецепторам ER $\alpha$  (клон 1D5) и рецепторам PR (клон PR 636) в стандартном разведении 1 : 50 производства Dako Cytomation (Дания) (n = 75); антитела к прогестерон-индуцированному блокирующему фактору (anti-PIBF) клон ab 151491, разведение 1 : 200, и к стромальному клеточному фактору-1 (anti-SDF-1) клон ab 9797 в разведении 1 : 100 производства Abcam, Великобритания (n = 55).

Оценку экспрессии рецепторов половых гормонов (эстрогена и прогестерона) проводили

методом Histochemical Score =  $\sum P(i) \times I$ , где i – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3; P(i) – процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью. Визуализацию экспрессии маркеров (PIBF и SDF-1) проводили на микроскопе Olympus BX46 и программном обеспечении CellSens 47 Entry с последующей морфометрией с помощью программы «ВидеоТест-Морфология 5.2» (Россия).

Обработка статистического материала проводилась в программе SPSSV.23.0. Параметры распределения в выборках оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для оценки межгрупповых различий значений трех групп и более использовался критерий Краскела – Уоллиса. Данные были представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (Q1–Q3) или среднего значения (M)  $\pm$  стандартное отклонение (SD) в соответствии с распределением. Различия между показателями считали значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток с ПНБ составил  $32,8 \pm 0,6$  года, пациенток контрольной группы  $31,9 \pm 1,0$ . Общее количество беременностей у обследованных женщин с ПНБ – 131, что в среднем составило 2,62 на каждую женщину. Прерывание второй беременности отмечено у 62 % (31) женщин, третьей беременности – 38 % (19) женщин. Самопроизвольными выкидышами закончились 35,1 % (46) беременностей, наибольшее количество беременностей завершилось по типу неразвивающейся беременности – 64,9 % (85).

При гистологическом исследовании эндометрий пациенток с ПНБ соответствовал средней стадии фазы секреции в 16 случаях (32 %), в 12 случаях (24 %) верифицирована слабовыраженная средняя стадия фазы секреции с недостаточной извитостью желез и низким цилиндрическим эпителием со слабой степенью апокриновой секреции. Ядра желез округлые, с неравномерно выраженным распределением хроматина. Фибробласты стромы со слабым

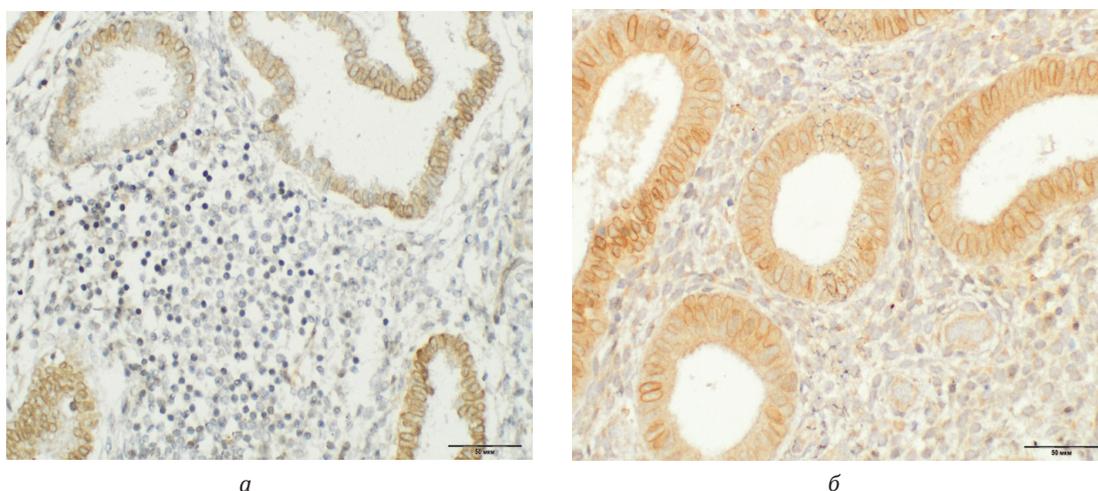


Рис. 2. Экспрессия PIBF при ПНБ: а – эндометрий средней стадии фазы секреции; б – эндометрий с гиперплазией без атипии. ИГХ  $\times 400$

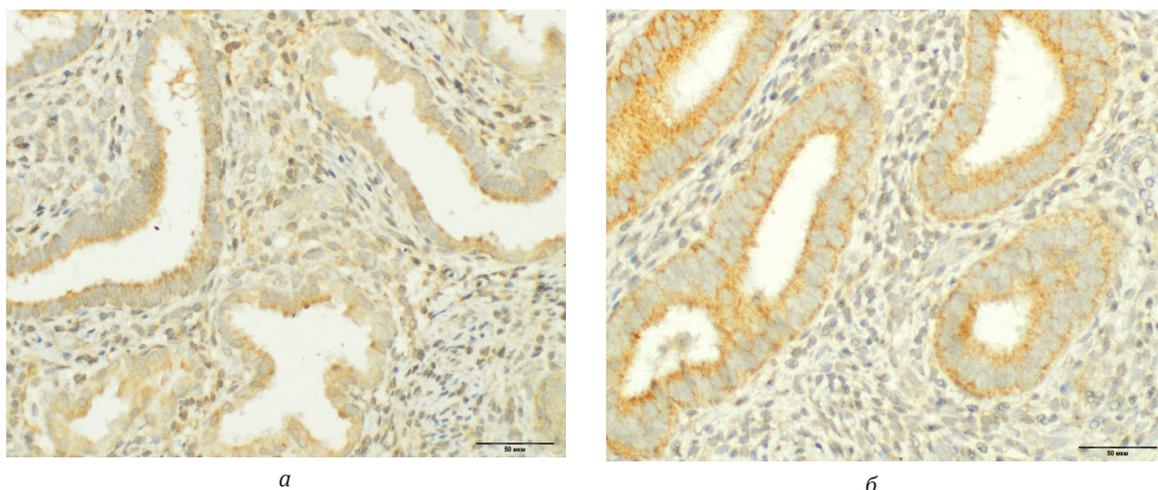


Рис. 3. Экспрессия SDF-1 при ПНБ: а – эндометрий средней стадии фазы секреции; б – эндометрий с гиперплазией без атипии. ИГХ ×400

развитием цитоплазмы, слабовыраженным очаговым отеком и мелкими клубками спиральных артерий, наличием периваскулярной и перигландулярной мононуклеарной инфильтрации. Гиперплазия эндометрия без атипии диагностирована в 14 случаях (28 %) с разной степенью пролиферативной активности желез и стромы. Отставание развития секреторного эндометрия в виде ранней стадии фазы секреции выявлено в шести случаях (12 %) и характеризовалось диффузной равномерно распределенной субнуклеарной вакуолизацией извитых желез, умеренным развитием цитоплазмы стромальных клеток, диффузным слабовыраженным отеком, небольшими клубками спиральных артерий и мононуклеарной инфильтрацией. Слабовыраженная ранняя стадия фазы секреции выявлена у двух обследованных (4 %) со слабовыраженной неравномерной субнуклеарной вакуолизацией слабоизвитых желез в компактной цитогенной строме и мелкими единичными клубками спиральных артерий.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия показало, что в биоптатах пациенток с ПНБ верифицируется мультифокальное снижение экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в стромальном компоненте ниже 70 баллов в 41 случае (82 %) независимо от соответствия гистологического строения фазе цикла. Десинхронизация рецепторного профиля (неравномерное распределение, снижение, максимальные и минимальные значения экспрессии) в биоптатах у пациенток с ПНБ связан с нарушением циклической трансформации и наличием хронического эндометрита.

Следует особо подчеркнуть, что, несмотря на полноценную секреторную трансформацию эндометрия, у каждой третьей пациентки (16) также верифицировано снижение экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в стромальном компоненте.

Экспрессия рецепторов эстрогена в железах в средней стадии фазы секреции не имела статистических отличий в основной и контрольной группах

Таблица 1

Экспрессия PIBF и SDF-1 в эндометрии				
Структура эндометрия	Относительная площадь экспрессии			p
	Me (Q1; Q3)			
	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 25)	
	I подгруппа (n = 16)	II подгруппа (n = 14)		
Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF)				
Железы	21,5 (17,4; 23,3)	18,5 (16,1; 20,8)	29,1 (26,1; 30,7)	p1-2 = 0,074 p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,001
Строма	24,6 (20,9; 5,3)	21,5 (19,9; 14,5)	26,9 (24,4; 29,4)	p1-2 = 0,183 p1-3 = 0,015 p2-3 = 0,001
Стромальный клеточный фактор (SDF-1)				
Железы	16,8 (10,8; 8,8)	21,3 (21,2; 22,7)	24,9 (22,5; 30,7)	p1-2 = 0,001 p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,001
Строма	21,3 (20,4; 22,7)	27,5 (25,7; 30,3)	31,6 (30,1; 32,9)	p1-2 = 0,001 p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,001

Примечание: 1- I группа; 2- II группа; 3- контрольная группа.

(166,1 ± 6,8 и 164,0 ± 3,6 соответственно). Экспрессия рецепторов прогестерона в железах статистически значимо была выше по сравнению с контрольной группой (158,1 ± 7,6 и 43,2 ± 2,9 соответственно,  $p < 0,001$ ) и соответствовала ранней стадии и началу средней стадии фазы секреции.

При гиперплазии эндометрия (14 случаев, 28 %) верифицирована максимальная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в железах (237,9 ± 7,4 и 243,6 ± 2,7 соответственно) без статистических отличий. В стромальном компоненте выявлено мультифокальное снижение экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона ниже 70 баллов в 10 случаях (71,4 %). В четырех случаях (28,6 %) экспрессия исследуемых маркеров соответствовала морфологической картине.

Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования показали нарушение секреторной трансформации эндометрия у большей части пациенток с ПНБ, в связи с чем была проведена оценка экспрессии прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF) и стромального клеточного фактора-1 (SDF-1) в биоптатах, соответствующих средней стадии фазы секреции (I подгруппа) и при гиперплазии эндометрия без атипии (II подгруппа).

Экспрессия исследуемых маркеров верифицируется в обеих гистогенетических структурах (железа и строма) (рис. 1).

При оценке экспрессии PIBF в железах эндометрия средней стадии фазы секреции и гиперплазии эндометрия (рис. 2) верифицировано статистически значимое снижение по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,001$  и  $p = 0,001$ ). При сравнении экспрессии в стадии секреции с гиперплазией эндометрия статистические отличия незначительны ( $p = 0,074$ ).

При оценке экспрессии PIBF в стромальном компоненте средней стадии фазы секреции и гиперплазии без атипии (табл. 1) также получено значимое снижение по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,015$  и  $p = 0,001$ ), при сравнении в средней стадии фазы секреции и гиперплазией без атипии разница незначительна ( $p = 0,183$ ).

При оценке экспрессии стромального клеточного фактора-1 (SDF-1) получены аналогичные данные (рис. 3). Экспрессия стромального клеточного фактора-1 в железах и стромальном компоненте эндометрия в среднюю стадию фазы секреции статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,001$ ) и по сравнению с гиперплазией без атипии ( $p = 0,001$ ). При гиперплазии эндометрия без атипии экспрессия данного маркера в обеих структурах (железа и строма) по сравнению с контрольной группой также имеет статистически значимое отличие ( $p = 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Привычная потеря беременности является угрозой не только репродуктивным планам супружеских пар, но и психоэмоциональному статусу семьи в целом с ухудшением качества жизни [35, 36].

Следует признать, что краеугольным камнем верификации этиологических факторов при ПНБ яв-

ляется отсутствие единого алгоритма диагностики. Результаты наших исследований показали, что у большей части пациенток не проводится комплексное гистологическое и цитогенетическое исследование абортивного материала для выявления причин прерывания беременности.

Пациентки с ПНБ гиперфертильны, однако наступившая беременность вновь прерывается, а повторные вхождения в полость матки приводят к дополнительным органическим повреждениям эндометрия с усугублением проявлений эндометриальной дисфункции, которая детерминирует нарушение трансформации эндометрия с отставанием в развитии стромального компонента, патологии имплантации, плацентации и гравидарной трансформации эндометрия [37].

Результаты проведенного исследования показали, что в эндометрии пациенток ПНБ отмечается десинхроз, неравномерное распределение и снижение экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в стромальном компоненте эндометрия, что согласуется с исследованиями других авторов [34].

Особого внимания заслуживает высокая частота верификации гиперплазии без атипии у пациенток с ПНБ. Известно, что у пациенток с нормальным уровнем гипофизарных и овариальных гормонов гиперплазия эндометрия является следствием хронического эндометрита [33, 39, 40].

Воспалительные изменения в полости матки приводят не только к формированию гиперплазии эндометрия без атипии, но и изменяют молекулярный профиль цитокинов, хемокинов и факторов роста эндометрия.

Известно, что недостаточный синтез PIBF не только вызывает потерю беременности, но и изменяет баланс цитокинов. Снижение экспрессии данного маркера в эндометрии может привести к неполноценной гравидарной трансформации эндометрия, патологии инвазии трофобласта у пациенток с исходной эндометриальной дисфункцией [41].

Статистически значимое снижение экспрессии прогестерон- и эстрогензависимых факторов PIBF и SDF-1 в железах и стромах эндометрия в среднюю стадию фазы секреции и при гиперплазии эндометрия по сравнению с контрольной группой свидетельствует о нарушении молекулярных механизмов трансформации эндометрия вследствие структурных изменений на фоне хронического эндометрита.

Фундаментальное значение эндометрия в понимании механизмов ПНБ, независимо от кариотипа эмбриона, диктует необходимость исследования морфогенеза циклической и гравидарной трансформации эндометрия, его рецепторного профиля и иммунологических маркеров на фоне хронического эндометрита.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндометрий пациенток с ПНБ характеризуется соответствием гистологического строения дню менструального цикла только в 32 % случаев. Независимо от трансформации эндометрия, десинхроз рецепторного профиля, снижение экспрессии иммунологических маркеров (PIBF и SDF-1) на фоне хронического эндометрита, детерминирующего нарушение структурно-функциональных и молекулярных механизмов, могут явиться причиной потери беременности ранних сроков.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Сердюков С.В. с соавт. Морфофункциональная оценка причин замершей беременности в первом триместре. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;62(3):83–87.
2. Радзинский В.Е., ред. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 184 с. ISBN 978-5-9704-4963-9.
3. Перетятко Л.П., Фатеева Н.В., Кузнецов Р.А. с соавт. Вазкуляризация ворсин хориона в первом триместре беременности при физиологическом течении и привычном невынашивании на фоне хронического эндометрита. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017;25(4):612–620.
4. Bashiri A., Halper K.I., Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions 11 Medical and Health Sciences 1114 Paediatrics and Reproductive Medicine. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1). <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0414-2>.
5. Bender A.R., Christiansen O.B., Elson J. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction Open.* 2018;2018(2):hoy004. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>.
6. Cueva S., Burks C., McQueen D. et al. Maternal antithyroid antibodies and euploid miscarriage in women with recurrent early pregnancy loss. *FertilSteril.* 2018;110(3):452–458. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.026>.
7. Wang X., Wu S.P., DeMayo F.J. Hormone dependent uterine epithelial-stromal communication for pregnancy support. *Placenta.* 2017;60(1):20–26. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.07.003>.
8. Okada H., Tsuzuki T., Murata H. Decidualization of the human endometrium. *Reprod Med Biol.* 2018;17:220–227. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12088>.
9. Sharma S., Godbole G., Modi D. Decidual Control of Trophoblast Invasion. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016;75:341–350. <https://doi.org/10.1111/aji.12466>.
10. Zanotta N., Monasta L., Skerk K. et al. Cervico-vaginal secretion cytokine profile: A non-invasive approach to study the endometrial receptivity in IVF cycles. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2019;81(1):e13064. <https://doi.org/10.1111/aji.13064>.
11. Huang C., Gu H., Wang Y. et al. Estrogen-induced SDF-1 production is mediated by estrogen receptor-alpha in female hearts after acute ischemia and reperfusion. *Surgery.* 2011;150:197–203. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.05.010>.
12. Tsutsumi A., Okada H., Nakamoto T. et al. Estrogen induces stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12) production in human endometrial stromal cells: A possible role of endometrial epithelial cell growth. *FertilSteril.* 2011;95:444–447. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.08.037>.
13. Cohen R.A., Check J.H., Dougherty M.P. Evidence that exposure to progesterone alone is a sufficient stimulus to cause a precipitous rise in the immunomodulatory protein the progesterone induced blocking factor (PIBF). *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016;33(2):221–229. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0619-7>.
14. Szekeres-Bartho J., Šučurović S., Mulac-Jeričević B. The Role of Extracellular Vesicles and PIBF in Embryo-Maternal Immune-Interactions. *Front. Immunol.* 2018;9:2890. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02890>.
15. Bhurke A.S., Bagchi I.C., Bagchi M.K. Progesterone-regulated endometrial factors controlling implantation. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016;75:237–245. <https://doi.org/10.1111/aji.12473>.
16. Anderle C., Hammer A., Polgar B. et al. Human trophoblast cells express the immunomodulator progesterone-induced blocking factor. *J. Reprod. Immunol.* 2008;79:26–36. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2008.06.002>.
17. Miko E., Halasz M., Jericevic-Mulac B. et al. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) and trophoblast invasiveness. *J. Reprod. Immunol.* 2011;90(1):50–57. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.03.005>.
18. Raghupathy R., Mutawa E.A., Al-Azemi M. et al. The progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage and with preterm delivery. *J. Reprod. Immunol.* 2009;80:91–99. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.01.004>.
19. Okada H., Okamoto R., Tsuzuki T. et al. Progestins inhibit estradiol-induced vascular endothelial growth factor and stromal cell-derived factor 1 in human endometrial stromal cells. *FertilSteril.* 2011;96:786–791. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.048>.
20. Glace L., Grygielko E.T., Boyle R. et al. Estrogen-induced stromal cell-derived factor-1 (SDF-1/Cxcl12) expression is repressed by progesterone and by selective estrogen receptor modulators via estrogen receptor alpha in rat uterine cells and tissues. *Steroids.* 2009;74:1015–1024. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.07.011>.
21. Zheng J., Wang H., Zhou W. Modulatory effects of trophoblast-secreted CXCL12 on the migration and invasion of human first-trimester decidual epithelial cells are mediated by CXCR4 rather than CXCR7. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018;16(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0333-2>.
22. Tersigni C., D'Ippolito S., Di Nicuolo F. et al. Recurrent pregnancy loss is associated to leaky gut: a novel pathogenic model of endometrium inflammation? *Journal of Translational Medicine.* 2018;16(1):102. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1482-y>.
23. Schatz F., Guzeloglu-Kayisli O., Arlier S. et al. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. *Human Reproduction Update.* 2016;22(4):497–515. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw004>.
24. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 1080 с.
25. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G. et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am.J.Reprod.Immunol.* 2018;79(1):10.1111/aji.12782. <https://doi.org/10.1111/aji.12782>.
26. Тарасенко Ю.Н., Салов И.А., Ташухожяева Д.Т. с соавт. Внутриматочные синехии: современный взгляд на проблему. Современные проблемы науки и образования. 2013;4:45.
27. Chen Y.Q., Fang R.L., Luo Y.N. et al. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: A cohort study. *BMC Womens Health.* 2016;16:60. <https://doi.org/10.1186/s12905-016-0341-3>.
28. Bouet P.E., Hachem H.E.L., Monceau E. et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *FertilSteril.* 2016;105:106–110. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.025>.
29. Pirtea P., Cicinelli E., De Nola R. et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *FertilSteril.* 2021;115:546–560. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010>.
30. Коваленко Я.А., Крутова В.А., Наумова Н.В. с соавт. Эффективность программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов у женщин с хроническим неспецифическим эндометритом. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;6:59–64.
31. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017;2:56–62.

32. Крутова В.А., Чулкова А.М., Ванян Д.Л. с соавт. Неоадьювантная диагностика и лечение хронического эндометрита. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(1):23–29.
33. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещёв М.А. с соавт. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;64(4):69–77.
34. Радзинский В.Е., Михалёва Л.М., Оразов М.Р. с соавт. Рецептивность эндометрия пациенток с повторными неудачами имплантации. Доктор.Ру. 2022;21(1):27–33.
35. Стольникова И.И., Евстифеева Е.А., Филиппченкова С.И. с соавт. Особенности качества жизни пациенток с привычным невынашиванием беременности. Психология. Психофизиология. 2021;2:89–95.
36. Досова С.Ю., Евстифеева Е.А., Филиппченкова С.И. с соавт. Психоэмоциональное состояние и Личностные характеристики женщин с привычным невынашиванием беременности. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2018;2:107–109.
37. Эндометриальная дисфункция: алгоритм клинико-морфологического исследования: учебное пособие для врачей / Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, М.А. Клещев // С-Пб: СПб ГБУЗ «ГПАБ»; 2016. 44 с.
38. Исмаилова Ф.К., Петров Ю.А. Современные взгляды на этиологию хронического эндометрита. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2020;5:68–72.
39. Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е. с соавт. Гиперплазия эндометрия, сочетающаяся с хроническим эндометритом: клинико-морфологические особенности. Уральский медицинский журнал. 2020;186(3):36–41.
40. Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Затворницкая А.В. с соавт. Гипоксическое повреждение и неоваскуляризация эндометрия при гиперплазии слизистой оболочки матки. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(3):232–235.
41. Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. Экспрессия P1BF в гравидарном эндометрии при репродуктивных потерях первого триместра после экстракорпорального оплодотворения. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(2):63–70.

**Сведения об авторах:**

Т. Г. Траль – кандидат медицинских наук, доцент;  
В. В. Хобец – научный сотрудник;  
Г. Х. Толибова – доктор медицинских наук, доцент;  
И. Ю. Коган – доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН.

**Information about the author**

T. G. Tral – Ph.D. in medicine, Associate Professor;  
V. V. Khobets – Researcher;  
G. Kh. Tolibova – Doctor of Science (Medicine),  
Associate Professor;  
I. Yu. Kogan – Doctor of Science (Medicine),  
Professor, Corresponding Member of RAS.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза** не применима.

**Ethics approval** is not applicable.

**Информированное согласие** получено у всех участников исследования.

**Informed consent** was obtained from all study participants.

Статья поступила в редакцию 10.08.2022; одобрена после рецензирования 22.08.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 10.08.2022; approved after reviewing 22.08.2022; accepted for publication 26.09.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 5. С. 26-32.  
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 5. P. 26-32.

Научная статья  
УДК 577.125:612.014.464:616.348-002-092.9  
DOI 10.52420/2071-5943-2022-21-5-26-32

## ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНА НА ОКИСЛИТЕЛЬНУЮ МОДИФИКАЦИЮ ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ В ТОЛСТОЙ КИШКЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИТЕ

Михаил Владимирович Осиков<sup>1</sup>, Наталья Васильевна Кайгородцева<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

<sup>1</sup> Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия

<sup>1</sup> prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

<sup>2</sup> nkaigorodceva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8403-8599>

### Аннотация

**Введение.** Процессы свободно-радикального окисления играют значимую роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. **Цель работы** – изучить клинический статус, содержание продуктов перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков в очаге повреждения толстой кишки при оксазолон-индуцированном колите (ОИК) в условиях внутрибрюшинного применения озона. **Материалы и методы.** На крысах линии Wistar моделировали ОИК с использованием раствора оксазолон. Озонокислородную смесь (ОКС) вводили внутрибрюшинно один раз в сутки шесть дней. Клинику оценивали по индексу активности болезни (DAI), в гомогенате толстой кишки определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков (ОМБ). **Результаты.** При ОИК повышается DAI, в гомогенате толстой кишки увеличивается содержание в гептановой фазе уровня первичных и вторичных продуктов; в изопропанольной фазе увеличивался уровень вторичных продуктов и конечных продуктов. В условиях внутрибрюшинного применения озона снижается DAI, в гомогенате толстой кишки повышается на вторые сутки уровень изопропанолрастворимых первичных, вторичных, конечных продуктов ПОЛ, снижается на шестые сутки уровень гептан- и изопропанолрастворимых первичных, вторичных, конечных продуктов ПОЛ, на четвертые, шестые сутки снижаются ранние и поздние продукты ОМБ. Выявлена умеренная и заметная по шкале Чеддока связь между DAI и содержанием в гомогенате толстой кишки продуктов ПОЛ и ОМБ преимущественно на шестые сутки ОИК в условиях внутрибрюшинного применения озона. **Обсуждение.** Повышение содержания в очаге повреждения толстой кишки продуктов ПОЛ и ОМБ после применения озона, вероятно, обусловлено его опосредованным действием (через активацию АФК) и способностью выступать в роли окислителя липидов и белков клеток слизистой оболочки толстой кишки. **Выводы.** Зафиксированные при ОИК положительные эффекты внутрибрюшинного применения озона в составе ОКС являются основанием для дальнейшего исследования в изучении механизма протекторного действия озона с возможностью его применения в клинических условиях при воспалительных заболеваниях кишечника. **Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков, экспериментальный колит, озон

**Для цитирования:** Осиков М.В., Кайгородцева Н.В. Влияние системного применения озона на окислительную модификацию липидов и белков в толстой кишке при экспериментальном колите. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):26-32. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-26-32>.

@ Осиков М.В., Кайгородцева Н.В.

@ Osikov M.V., Kaygorodtseva N.V.

**EFFECT OF SYSTEMIC OZONE USE ON OXIDATIVE MODIFICATION OF LIPIDS AND PROTEINS IN THE COLON IN EXPERIMENTAL COLITIS**Mikhail V. Osikov<sup>1</sup>, Natalia V. Kaygorodtseva<sup>2</sup><sup>1,2</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia<sup>1</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia<sup>1</sup> e-mail: [prof.osikov@yandex.ru](mailto:prof.osikov@yandex.ru), ORCID: 0000-0001-6487-9083<sup>2</sup> e-mail: [nkaygorodceva@yandex.ru](mailto:nkaygorodceva@yandex.ru), ORCID: 0000-0001-8403-8599**Abstract**

**Introduction** The processes of free radical oxidation play a significant role in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. **The aim of the work** was to study the clinical status, the content of lipid peroxidation products, oxidative modification of proteins in the lesion of the colon in oxazole-induced colitis (OIC) under conditions of intraperitoneal application of ozone. **Materials and methods.** Wistar rats were modeled for OIC using oxazolone solution. Ozone-oxygen mixture (OX) was injected intraperitoneally once a day for six days. The clinic was assessed by disease activity index (DAI), the content of products of lipid peroxidation (LPO) and oxidative modification of proteins (OMB) was determined in colonic homogenate. **Results.** Under OIC DAI increases, the level of primary and secondary products in the heptane phase increases in the colonic homogenate; the level of secondary products and end products increased in the isopropanol phase. Under conditions of intraperitoneal application of ozone, DAI decreased, the level of isopropanol-soluble primary, secondary, final LPO products increased in colon homogenate on the 2nd day, the level of heptane- and isopropanol-soluble primary, secondary, final LPO products decreased on the 6th day, early and late LPO products decreased on the 4th, 6th day. We found a moderate and significant relationship on the Cheddock scale between DAI and the content of LPO and OMB products in the colonic homogenate mainly on day 6 of OIC under conditions of intraperitoneal application of ozone. **Discussion.** The increased content of LPO and OMB products in the lesion of the colon after the use of ozone is probably due to its mediated action (through the activation of ROS) and its ability to act as an oxidant of lipids and proteins of the cells of the mucosa of the colon. **Conclusions.** The positive effects of intraperitoneal application of ozone in OIC are the basis for further research in studying the mechanism of the protective effect of ozone with the possibility of further application in clinical conditions in inflammatory bowel diseases.

**Keywords:** lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, experimental colitis, ozone

**For citation:**

Osikov M.V., Kaygorodtseva N.V. Effect of systemic ozone use on oxidative modification of lipids and proteins in the colon in experimental colitis. Ural medical journal. 2022;21(5):26-32. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-26-32>.

**ВВЕДЕНИЕ**

Во всем мире констатируют увеличение количества больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), включающие язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона, ежегодно заболеваемость составляет 3–62 и 50–70 случаев на 100 тыс. населения соответственно [1, 2, 3]. В РФ в отличие от европейских стран большую часть составляют среднетяжелые и тяжелые формы ЯК со значительной протяженностью поражения [4]. ВЗК – полиэтиологичное заболевание, с ведущей ролью генетической предрасположенности и факторов окружающей среды [5]. Патогенез ВЗК полностью не изучен, пусковым фактором является иммунный ответ в генетически восприимчивом организме на антигены кишечной микрофлоры и измененной слизистой оболочки ЖКТ с поляризацией в сторону Th1-, Th2-зависимых реакций, дефицит Treg, активация моноцитов/макрофагов, нейтрофилов и др. клеток [6]. Одним из ключевых механизмов повреждения в стенке толстой кишки при ВЗК является оксидативный стресс, связанный с продукцией активных форм кислорода (АФК) вследствие активации моноцитов/макрофагов, нейтрофилов тромбоцитов, эндотелиоцитов, а также дефицита

факторов антиоксидантной защиты [7, 8]. Оксидативный стресс при ВЗК приводит к окислительной модификации белков (ОМБ) и перекисному окислению липидов (ПОЛ) энтероцитов, изменению их функции и гибели, изменению состава микробиоты, расширению зоны вторичной альтерации и формированию хронического воспаления. АФК и производные их взаимодействия с липидами и белками (ОМБ и ПОЛ) могут являться маркерами повреждения толстой кишки, прогнозировать тяжесть заболевания и эффективность лечения, быть мишенями в поиске новых терапевтических и профилактических подходов к регуляции локального редокс-статуса при ВЗК [9–11]. Озон обладает выраженными полимодальными свойствами, интересен в плане применения в качестве регулятора редокс-статуса поврежденных тканей при воспалительных процессах любой этиологии [12]. Способы применения озона в виде озонированного физиологического раствора включают локальные, системные, интраперитонеальные введения, инфузии в полость рта, матку. [13]. В эксперименте системное применение озона у крыс в дозе 150 мг/кг оказывает положительный эффект при стрептозотоцин-индуцированном сахарном диа-

бете, повышает концентрацию в крови инсулина и лептина за счет активации внутриклеточных сигнальных путей, в частности Nrf2-зависимых, и увеличения синтеза и активности глутатион-трансферазы [14]. У больных с печеночной недостаточностью различной тяжести продемонстрировано гепатопротекторное действие озона как при монотерапии, так и при комбинации озонотерапии с традиционными гепатопротекторами.

Цель работы – изучить клинический статус, содержание продуктов перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков в очаге повреждения толстой кишки при оксазолон-индуцированном колите в условиях внутрибрюшинного применения озона.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 52 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 200–250 г, соблюдая требования ухода и содержания животных в лаборатории, находящейся в экспериментально-биологической клинике (виварии) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Животных методом простой рандомизации разделили на три группы: первая группа (n = 10) – интактный контроль; вторая группа (n = 21) – животные с оксазолон-индуцированным колитом (ОИК); третья группа (n = 21) – животные с ОИК на фоне внутрибрюшинного введения озонородной смеси (ОКС). Моделировали ОИК двухэтапным путем с помощью 3%-го спиртового раствора оксазолон (4-этоксиметилен-2-фенил-2-оксазолон-5-он) (Sigma-aldrich, USA). На первом этапе сенсibilизировали кожу животного нанесением на выбритую область между лопаток 150 мкл 3%-го спиртового раствора оксазолон. Второй этап

заклучался в ректальном введении 3%-го спиртового раствора оксазолон через полиэтиленовый катетер (ОАО «Синтез»; Россия) с внутренним диаметром 1,4 мм вкручивающимися движениями на глубину 7 см [15, 16]. Для анестезии вводили препарат Золетил-100 (МНН: тилетамина гидрохлорид) (Virbac Sante Animale; Франция) в дозе 20 мг/кг. ОКС получали на озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона УОТА-60-01-Медозон (ООО «МЕДОЗОН», Москва). Забор ОКС производили непосредственно из клапана озонатора, вначале в специальный пластиковый мешок, а затем в шприц объемом 20 мл и медленно инъецировали 5,0 мл внутрибрюшинно ОКС с концентрацией озона 2,5 мг/л один раз в сутки в дозе 0,05 мг/кг в течение шести дней. Курсовая доза – 0,3 мг/кг. Внутрибрюшинная доставка считается парентеральным путем введения ввиду высокой васкуляризации брюшины [17]. Выводили животных из эксперимента на вторые, четвертые и шестые сутки. Оценку клинического статуса проводили ежедневно в соответствии со шкалой индекса активности болезни (disease activity index, DAI), разработанной Best W. et al. [18], адаптированной для оценки исследуемой патологии у крыс [19, 20]. Каждый параметр (потеря веса, консистенция стула и ректальное кровотечение) оценивали для каждой крысы по шкале от 0 до 4. С помощью бензидиновой реакции определяли наличие скрытой крови в каловых массах согласно описанию Hughes A. et al. [21].

10%-й гомогенат слизистой оболочки для оценки СРО в очаге повреждения толстой кишки готовили из проксимальной части ободочной кишки, размещали в охлажденный 0,1 М раствор фосфатного буфера (рН 7,4), затем около 100 мг ткани гомогенизировали в прозрачном механи-

Таблица 1

Индекс активности болезни (DAI) и содержание продуктов ПОЛ, ОМБ в гомогенате толстой кишки при ОИК (Ме (Q1; Q3))

Показатели	1-я группа (интактные)	2-я группа (ОИК)			3-я группа (ОИК+ОЗ)		
		2-е сутки	4-е сутки	6-е сутки	2-е сутки	4-е сутки	6-е сутки
DAI, у.е.	0	5,0 (2,0; 8,0)*	8,0 (7,0; 12,0) *	12,0 (10,0; 12,0)*	6,0 (4,0; 7,0)*	3,0 (2,0; 3,0) **	1,0 (1,0; 1,0) **
ДК (г), е.и.о.	0,61 (0,55; 0,65)	0,78 (0,74; 0,80) *	0,74 (0,74; 0,77) *	0,77 (0,74; 0,77) *	0,78 (0,77; 0,86) *	0,62 (0,40; 0,72) #	0,49 (0,21; 0,62) #
КДСТ(г), е.и.о.	0,06 (0,05; 0,06)	0,09 (0,07; 0,10)*	0,21 (0,21; 0,22) *	0,12 (0,09; 0,13)*	0,15 (0,14; 0,17) **	0,09 (0,03; 0,14) #	0,04 (0,03; 0,05) #
ОШ (г), е.и.о.	0,01 (0,01; 0,01)	0,02 (0,01; 0,03)	0,02 (0,01; 0,05) *	0,04 (0,03; 0,05) *	0,01 (0,01; 0,03)	0,01 (0,01; 0,02) #	0,01 (0,01; 0,02) #
ДК (и), е.и.о.	0,34 (0,32; 0,36)	0,52 (0,33; 0,85)	0,70 (0,52; 1,02) *	0,69 (0,43; 0,95) *	1,13 (0,78; 1,35) **	0,12 (0,1; 0,13) **	0,11 (0,11; 0,12) **
КДСТ (и), е.и.о.	0,31 (0,29; 0,32)	0,64 (0,47; 0,9) *	0,48 (0,38; 0,57) *	0,52 (0,47; 0,49) *	0,78 (0,5; 0,97) *	0,27 (0,2; 0,33) #	0,23 (0,1; 0,4) #
ОШ(и), е.и.о.	0,01 (0,01; 0,02)	0,08 (0,06; 0,09) *	0,18 (0,04; 0,30) *	0,12 (0,10; 0,18) *	0,18 (0,05; 0,42) **	0,02 (0,01; 0,03) #	0,01 (0,01; 0,01) #
ОМБ <sub>сумм</sub> , у.е./г	120,6 (93,1; 138,3)	201,0 (182,0; 333,8) *	302,1 (286,7; 318,0) *	346,8 (296,2; 390,6) *	182,9 (165,2; 185,2) *	124,5 (122,5; 132,1) #	120,8 (117,3; 124,4) #
АДФГсумм, у.е./г	114,2 (102,9; 123,5)	182,9 (137,0; 254,6) *	281,4 (225,4; 322,8) *	318,3 (236,1; 396,9) *	168,2 (167,2; 172,3) *	113,2 (104,3; 115,2) #	111,9 (101,7; 123,9) #
КДФГсумм, у.е./г	10,2 (8,9; 10,4)	14,9 (12,0; 23,3) *	22,3 (14,1; 33,4) *	29,6 (18,8; 43,7) *	12,5 (11,3; 13,1) *	14,2 (13,7; 15,2) **	14,3 (11,5; 15,3) **

Примечание: \* – значимые (p ≤ 0,01) различия по сравнению с 1-й группой, # – со 2-й группой. Приведено содержание продуктов ПОЛ в гептановой (г) и изопропанольной (и) фазах липидного экстракта.

ческом гомогенизаторе (соотношение 1 : 10) при температуре не более 4° С в течение 3 мин., таким образом получали 1 мл гомогената. Продукты ПОЛ в гомогенате обнаруживали экстракционно-спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-56 («ЛОМО-Спектр», Санкт-Петербург, Россия) [22, 23]. Измеряли оптическую плотность каждой фазы при 220 нм (содержание изолированных двойных связей), 232 нм (содержание диеновых конъюгатов – ДК), 278 нм (содержание кетодиенов и сопряженных триенов – КД и СТ), 400 нм (основания Шиффа – ОШ). Относительное содержание продуктов ПОЛ выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.): E232/E220 (ДК), E278/E220 (КД и СТ) и E400/E220 (ОШ). Содержание продуктов ОМБ в гомогенате определяли на спектрофотометре по реакции карбонильных производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином с последующей регистрацией на спектрофотометре альдегиддинитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетондинитрофенилгидразонов (КДНФГ) в ультрафиолетовой части спектра и области видимого света [24]. Результат выражали в единицах оптической плотности на грамм белка (у.е./г).

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы IBM SPSS Statistics 19 (SPSS: An IBM Company; США). Выборка представлена в формате Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 – значение нижнего квартиля, Q3 – значение верхнего квартиля. Оценку различий между группами выполняли при помощи критериев Краскелла – Уоллиса, Манна – Уитни. Для оценки связи между признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

При ОИК у животных на вторые сутки появились характерные для ВЗК клинические признаки: у животных снижался вес, увеличивалась кратность дефекаций, каловые массы приобретали жидкую консистенцию с примесью крови, определяемой визуально и с помощью бензидиновой пробы, на шестые сутки нарастали клинические проявления, что приводило к прогрессивному нарастанию индекса DAI со вторых по шестые сут-

ки: показатели на четвертые сутки были больше ( $p < 0,01$ ), чем на вторые сутки, а на шестые сутки больше, чем на вторые и четвертые сутки (табл. 1).

На вторые сутки оценивали продукты ПОЛ в гомогенате слизистой оболочки толстой кишки в гептановой фазе липидного экстракта, в которых отмечается увеличение уровня первичных (ДК) и вторичных (КД и СТ) продуктов; в изопропанольной фазе липидного экстракта нарастает содержание КД и СТ, ОШ продуктов ПОЛ (табл. 1). На четвертые, шестые сутки ОИК обнаружено в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта гомогената слизистой оболочки толстой кишки увеличение ДК, КД и СТ, ОШ, то есть соответственно первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ. При ОИК в гомогенате слизистой оболочки толстой кишки отмечено увеличение суммарного содержания продуктов ОМБ на вторые, четвертые и шестые сутки за счет ранних и поздних интермедиатов, то есть соответственно АДНФГ и КДНФГ (табл. 1).

В динамике ОИК содержание в гептановой фазе липидного экстракта гомогената слизистой оболочки толстой кишки вторичных продуктов ПОЛ на четвертые сутки выше ( $p < 0,01$ ), чем на вторые и шестые сутки, содержание первичных и конечных продуктов на вторые сутки не отличается ( $p > 0,05$ ) от четвертых и шестых суток, а на четвертые сутки не отличается ( $p > 0,05$ ) от шестых суток; в изопропанольной фазе липидного экстракта гомогената слизистой оболочки толстой кишки содержание первичных продуктов на четвертые сутки выше ( $p < 0,01$ ), чем на вторые сутки и не отличается ( $p > 0,05$ ) от шестых суток, содержание вторичных продуктов на вторые сутки выше ( $p < 0,01$ ), чем на четвертые сутки и не отличается ( $p > 0,05$ ) от шестых суток, содержание конечных продуктов на четвертые сутки выше ( $p < 0,01$ ), чем на вторые и шестые сутки. В динамике ОИК суммарное содержание в гомогенате слизистой оболочки толстой кишки продуктов ОМБ, а также содержание ранних и поздних продуктов ОМБ на четвертые сутки выше ( $p < 0,01$ ), чем на вторые сутки, а на шестые сутки выше ( $p < 0,01$ ), чем на четвертые сутки.

Таким образом, при ОИК наряду с прогрессив-

Таблица 2

Корреляция между содержанием продуктов ПОЛ и ОМБ в гомогенате толстой кишки и показателем DAI при ОИК в условиях применения озона

Показатели	3-я группа (ОИК+О, внутрибрюшинно)		
	2-е сутки	4-е сутки	6-е сутки
ДК (г), е.и.о.	$r = 0,16$	$r = 0,32$	$r = 0,42 *$
КДСТ (г), е.и.о.	$r = 0,03$	$r = 0,28$	$r = 0,45 *$
ОШ (г), е.и.о.	$r = 0,14$	$r = 0,23$	$r = 0,38 *$
ДК (и), е.и.о.	$r = -0,22$	$r = 0,51 *$	$r = 0,60 *$
КДСТ (и), е.и.о.	$r = -0,10$	$r = 0,23$	$r = 0,56 *$
ОШ (и), е.и.о.	$r = -0,25$	$r = 0,52 *$	$r = 0,65 *$
ОМБ <sub>сумм</sub> , у.е./г	$r = 0,03$	$r = 0,41 *$	$r = 0,68 *$
АДНФГ <sub>сумм</sub> , у.е./г	$r = 0,14$	$r = 0,31$	$r = 0,50 *$
КДНФГ <sub>сумм</sub> , у.е./г	$r = -0,08$	$r = 0,32$	$r = 0,36$

Примечание: \* – значимые ( $p < 0,05$ ) связи.

ным нарастанием тяжести клинических признаков поражения толстого кишечника от вторых к шестым суткам происходит нарастание продуктов ПОЛ и ОМБ в гомогенате слизистой оболочки толстой кишки, максимальное содержание на четвертые и шестые сутки наблюдения увеличения продуктов ПОЛ выявлено в изопропанольной фазе липидного экстракта слизистой толстого кишечника, которая богата фосфолипидами клеточных мембран, и в гептановой фазе, содержащей триглицериды. Дополнительное повреждение, расширение зоны вторичной альтерации, гибель клеток толстой кишки, возможно, обусловлены оксидативным стрессом, повышенной продукцией АФК в условиях дефицита ферментов антиоксидантной защиты. Используемая модель ОИК позволяет применять ее для изучения механизмов развития ВЗК, эффективности проводимой терапии и возможных методов коррекции.

Внутрибрюшинная инсуффляция ОКС при ОИК приводила к снижению выраженности клинических признаков поражения толстого кишечника, что проявилось в значимом уменьшении DAI на четвертые и шестые сутки наблюдения, но без достижения значений в контрольной группе (табл. 1). В гомогенате слизистой оболочки толстой кишки на вторые сутки эксперимента в гептановой фазе липидного экстракта увеличивалось содержание вторичных продуктов, в изопропанольной фазе – первичных и конечных продуктов ПОЛ, на четвертые и шестые сутки в гептановой и изопропанольной фазе липидного экстракта снижалось содержание первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ. В гомогенате слизистой оболочки толстой кишки содержание ранних и поздних продуктов ОМБ, суммарное содержание продуктов ОМБ снижалось на четвертые и шестые сутки эксперимента. Отметим, что при ОИК в условиях применения озона по сравнению с интактными животными показатель DAI, а также содержание поздних продуктов ОМБ на вторые, четвертые, шестые сутки были значимо выше, а содержание первичных, вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе липидного экстракта, а также суммарное содержание продуктов ОМБ, содержание ранних продуктов ОМБ на вторые сутки ОИК было значимо выше.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение содержания в очаге повреждения толстой кишки продуктов ПОЛ и ОМБ после применения озона может быть обусловлено его опосредованным действием (через активацию других АФК) и способностью выступать в роли окислителя липидов и белков клеток слизистой оболочки толстой кишки. По данным литературы, в энтероцитах и других клетках стенки толстой кишки озон активирует транскрипционный фактор-2, связанный с эритроидным ядерным фактором (Nrf2) [25]. С Nrf2 при ОИК может быть связана цитопротекция и ограничение продукции АФК и азота за счет активации синтеза ферментов антиоксидантной защиты (СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, гемоксидазы-1 и др.) в эндотелиоцитах, моноцитах, а также опосредованно – через митохон-

дриальный биогенез и увеличение содержания HSP-70. Кроме того, через Nrf2 озон может снижать транскрипционную активность NF-κB и, как следствие, продукцию IL-1, IL-6, TNF-α, iNOS, что, в свою очередь, ограничивает выраженность воспалительных реакций, НАДФН-оксидазную активность нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, продукцию АФК и азота [26]. Суммарным эффектом указанных механизмов действия озона является снижение содержания продуктов ПОЛ и ОМБ на четвертые и шестые сутки ОИК.

Полагаем, что ПОЛ- и ОМБ-ограничивающий эффект озона при ОИК имеет значение в уменьшении площади вторичной альтерации в очаге повреждения толстой кишки, а также изменении вектора воспалительных реакций с альтернативных и сосудисто-экссудативных на реакции пролиферации, восстановления поврежденных тканей и, как следствие, приводит к снижению выраженности клинических признаков. При анализе корреляции ОИК в условиях применения озона установлена прямая связь между DAI и содержанием продуктов ПОЛ и ОМБ в слизистой оболочке очага повреждения толстой кишки. На четвертые сутки это отразилось в умеренной по шкале Чеддока прямой связи в отношении первичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе, суммарном содержании продуктов ОМБ. На шестые сутки зафиксирована умеренная прямая связь с первичными, вторичными и конечными продуктами ПОЛ в гептановой фазе, а также заметная прямая связь с первичными, вторичными и конечными продуктами ПОЛ в изопропанольной фазе, суммарным содержанием продуктов ОМБ, содержанием ранних продуктов ОМБ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ОИК на вторые, четвертые и шестые сутки у крыс зафиксированы клинические признаки, характерные для ВЗК, прогрессивное повышение DAI, в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки увеличивается содержание первичных, вторичных, конечных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта преимущественно на четвертые и шестые сутки, увеличивается содержание ранних и поздних продуктов ОМБ на вторые, четвертые и шестые сутки. Внутрибрюшинные инсуффляции озона в дозе 0,05 мг/кг в сутки приводят к снижению и частичному восстановлению DAI на четвертые и шестые сутки, увеличению содержания вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, первичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе на вторые сутки, снижению и полному восстановлению содержания первичных, вторичных, конечных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах на четвертые и шестые сутки, снижению содержания продуктов ОМБ на четвертые и шестые сутки с полным восстановлением ранних и частичным восстановлением содержания поздних продуктов ОМБ. Установлено, что выраженность клинических проявлений при ОИК в условиях применения озона ослабевает по мере снижения содержания продуктов ПОЛ и ОМБ в гомогенате очага повреждения толстой кишки преимущественно на шестые сутки эксперимента.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bek S., Nielsen J.V., Bojesen A.B. et al. Systematic review: genetic biomarkers associated with anti-TNF treatment response in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(6):554–567. <https://doi.org/10.1111/apt.13736>.
2. Burisch J., Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(8):942–951. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1014407>.
3. Su H.J., Chiu Y.T., Chiu C.T. et al. Inflammatory bowel disease and its treatment in 2018: Global and Taiwanese status updates. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(7):1083–1092. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.07.005>.
4. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П. с соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(5):445–463. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>.
5. Himuro H. The effect of ozone on colonic epithelial cells. *Kurume Med J.* 2018;64(4):75–81. <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.MS644002>.
6. Wallace K.L., Zheng L.B., Kanazawa Y., Shih D.Q. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology.* 2014;20(1):6–21. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.6>.
7. Alzogaibi M.A. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology.* 2013;19(39):6540–6547. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i39.6540>.
8. Tian T., Wang Z., Zhang J. Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:4535194. <https://doi.org/10.1155/2017/4535194>.
9. Assadsangabi A., Evans C.A., Corfe B.M., Lobo A. Application of Proteomics to Inflammatory Bowel Disease Research: Current Status and Future Perspectives. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:1426954.
10. Titz B., Gadaleta R.M., Lo Sasso G. et al. Proteomics and Lipidomics in Inflammatory Bowel Disease Research: From Mechanistic Insights to Biomarker Identification. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2775–2796. <https://doi.org/10.3390/ijms19092775>.
11. Ashton J.J., Mossotto E., Ennis S., Beattie R.M. Personalising medicine in inflammatory bowel disease-current and future perspectives. *Transl Pediatr.* 2019;8(1):56–69. <https://doi.org/10.21037/tp.2018.12.03>.
12. Mittal M., Siddiqui M.R. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2014;20(7):1126–1167.
13. Bocci V.A. Scientific and medical aspects of ozone therapy. *State of the art. Archives of medical research.* 2006;37:425–435.
14. Siniscalco D., Trotta M.C., Brigida A.L. et al. Intraperitoneal Administration of Ozone/Ozone to Rats Reduces the Pancreatic Damage Induced by Streptozotocin. *Biology (Basel).* 2018;7(1).
15. Bai Z., Li H., Guo X. et al. Successful treatment of acute-on-chronic liver failure and hemolytic anemia with hepatoprotective drugs in combination with intravenous ozone without steroids: A case report. *Intractable & rare diseases research.* 2018;7(3):204–208.
16. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях. СПб.: 2012.
17. Turner P.V., Brab Th., Pekow C., Vasbinde M.A. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2011;50(5):600–613.
18. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W., Kern F.Jr. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology.* 1976;70(3):439–444.
19. Cooper H.S., Murthy S.N., Shah R.S., Sedergran D.J. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Laboratory investigation.* 1993;69(2):238–249.
20. Kim J.J., Shajib M.S., Manocha M.M., Khan W.I. Investigating intestinal inflammation in DSS-induced model of IBD. *Journal of visualized experiments.* 2012;60. <https://doi.org/10.3791/3678>.
21. Hughes A. A simplified benzidine test with an evaluation of some faecal occult blood tests. *British medical journal.* 1952;2(4791):970–975.
22. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников, В.Э. Цейликман. Челябинск: ЧелГПУ; 2000. 167 с.
23. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов ПОЛ. *Вопросы медицинской химии.* 1991;4:92–93.
24. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: метод, рекомендации / РИОязГМУ; сост.: М.А. Фомина. Рязань, 2014. 60 с.
25. Viebahn-Haensler R., León Fernández O.S. Ozone in medicine. The low-dose ozone concept and its basic biochemical mechanisms of action in chronic inflammatory diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(15):7890. <https://doi.org/10.3390/ijms22157890>.
26. Wang Z., Zhang A., Meng W. et al. Ozone protects the rat lung from ischemia-reperfusion injury by attenuating NLRP3-mediated inflammation, enhancing Nrf2 antioxidant activity and inhibiting apoptosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2018;835:82–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.059>.

**Сведения об авторах:**

М. В. Осиков – доктор медицинских наук, профессор;  
Н. В. Кайгородцева – ассистент кафедры.

**Information about the author**

M. V. Osikov – Doctor of Science (Medicine),  
Professor;  
N. V. Kaygorodtceva – Department Assistant.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза** Эксперимент выполняли с соблюдением правил лабораторной практики (приказ МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г.), Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях.

**Ethics approval** The experiment was performed in compliance with the rules of laboratory practice (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 199n from 01.04.2016), Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the EU on the protection of animals used for scientific purposes.

**Информированное согласие** не требуется.

**Informed consent** is not required.

Статья поступила в редакцию 23.05.2022; одобрена после рецензирования 18.07.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 23.05.2022; approved after reviewing 18.07.2022; accepted for publication 26.09.2022.

**ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОКСАЗОЛОН-ИНДУЦИРОВАННОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ В УСЛОВИЯХ ОЗОНОТЕРАПИИ**Евгения Валерьевна Давыдова<sup>1</sup>, Михаил Владимирович Осиков<sup>2</sup>,  
Наталья Васильевна Кайгородцева<sup>3</sup><sup>1-3</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия<sup>2</sup> Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия<sup>1</sup> davidova-ev.med@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6392-8971>.<sup>2</sup> prof.osikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083><sup>3</sup> nkaigorodceva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8403-8599>**Аннотация**

**Введение.** Воспалительные заболевания кишечника представляют серьезную медико-социальную проблему в связи с ростом заболеваемости и инвалидизации среди молодого, трудоспособного населения. **Цель исследования** – изучить влияние внутрибрюшинной и ректальной озонотерапии на морфологию и показатели морфометрии зоны повреждения при оксазолон-индуцированном язвенном колите в динамике эксперимента. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на 97 самцах крыс линии Wistar. Экспериментальный колит (ЭК) моделировали с помощью оксазолон (Sigma-Aldrich; США). Первый этап включал проведение нахожной сенсibilизации за счет нанесения 150 мкл 3%-го спиртового раствора оксазолон на межлопаточную область животного, второй этап представлял собой ректальное введение 150 мкл 3%-го спиртового раствора оксазолон per rectum на глубину 7–8 см. Для анестезии был применен препарат Золетил-100 (МНН: тилетамин гидрохлорид) (VirbacSanteAnimale; Франция) в дозе 20 мг/кг. Морфометрию выполняли с использованием программы ImageScope M (Россия). Повреждение тканей толстой кишки оценивали с помощью индекса повреждения тканей (tissue damage index, TDI). В очаге повреждения толстой кишки на 1 мм<sup>2</sup> определяли содержание нейтрофилов (НФ), лимфоцитов (ЛЦ), эозинофилов (ЭО), гистиоцитов (ГЦ), плазматических клеток (ПЦ), фибробластов (ФБ). Диаметр язвенного дефекта (в мкм) на микроскопе PrimoStar (CarlZeiss, Германия), с морфометрической установкой Pro150ES (Pixera Corporation, USA). **Результаты.** При ЭК на вторые, четвертые, шестые сутки повышается DAI, в очаге повреждения толстой кишки фиксируется язвенный дефект, увеличивается TDI, содержание НФ, ЛЦ, ЭФ, ПЦ, ГЦ, ФБ. Показано, что применение озона внутрибрюшинно позитивно отражается на показателях морфометрии тканей очага повреждения, на вторые сутки, а также в динамике на четвертые и шестые сутки отмечено значимое в сравнении с аналогичными показателями группы II ограничение площади язвенного дефекта с параллельным постепенным снижением показателя повреждения тканей (TDI). При ректальном варианте применения озона динамика изменения состава воспалительного инфильтрата характеризовалась также значимым повышением всех параметров на вторые, четвертые (за исключением ЭФ), шестые (за исключением НФ, ЭФ) сутки в сравнении с группой интактных животных. Размер язвенного дефекта и индекс повреждения тканей после ректального применения озона уже на вторые сутки оказался значительно меньших размеров, чем в группе с ЭК и группе применения озона внутрибрюшинно, однако не достигали значений интактной группы, т. е. полного восстановления не происходило. **Обсуждение.** В экспериментах на крысах продемонстрировано, что внутрибрюшинное введение озона в дозе 150 мг/кг уменьшает стрептозотоцин-индуцированные повреждения поджелудочной железы за счет увеличения количества в ткани железы глутатионтрансферазы, активации Nrf2-зависимых путей транскрипции, повышения уровня сывороточного инсулина и лептина. В клинических условиях показано гепатопротекторное действие ОЗ, а также увеличение эффективности традиционных гепатопротекторов при комбинированном применении последних с ОЗ. **Заключение.** Применение озонотерапии при оксазолон-индуцированном язвенном колите обнаружило положительное действие озона на морфологическую картину участка повреждения и динамику изменений клеточного состава воспалительного инфильтрата. Зафиксирован более выраженный позитивный эффект локального применения озона в виде ректальной озонотерапии на показатели морфометрии: нормализация на шестые сутки количества нейтрофилов, более выраженное сокращение площади язвенного дефекта, снижение индекса повреждения тканей.

**Ключевые слова:** экспериментальный колит, озон, воспалительные заболевания кишечника

**Для цитирования:** Давыдова Е.В., Осиков М.В., Кайгородцева Н.В. Изменения морфологических и иммуногистохимических показателей при оксазолон-индуцированном язвенном колите в условиях озонотерапии. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5): 33-40. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-33-40>.

@ Давыдова Е.В., Осиков М.В., Кайгородцева Н.В.  
@ Davydova E.V., Osikov M.V., Kaygorodtseva N.V.

**MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGES IN OXAZOLONE-INDUCED ULCERATIVE COLITIS UNDER OZONE THERAPY**Evgenija V. Davydova<sup>1</sup>, Mihail V. Osikov<sup>2</sup>, Natal'ja V. Kaygorodtseva<sup>3</sup><sup>1-3</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia<sup>2</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia<sup>1</sup> [davidova-ev.med@yandex.ru](mailto:davidova-ev.med@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6392-8971>.<sup>2</sup> [prof.osikov@yandex.ru](mailto:prof.osikov@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083><sup>3</sup> [nkaigorodceva@yandex.ru](mailto:nkaigorodceva@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8403-8599>**Abstract**

**Introduction.** Inflammatory bowel diseases are a serious medical and social problem due to the increase in morbidity and disability among the young, able-bodied population. **The aim of the study** was to investigate the effect of intraperitoneal and rectal ozone therapy on the morphology and morphometry parameters of the damage zone in oxazole-induced ulcerative colitis in the dynamics of the experiment. **Materials and Methods.** The study was performed on 97 male Wistar rats. Experimental colitis (EC) was modeled using oxazolone (Sigma-Aldrich; USA). The first stage included skin sensitization by applying 150 ml of a 3% alcohol solution of oxazolone to the interscapular area of the animal, the second stage was a rectal injection of 150 ml of a 3% alcohol solution of oxazolone per rectum to a depth of 7–8 cm. Zoletil-100 (INN: tiletamine hydrochloride) (VirbacSanteAnimale; France) was used for anesthesia at a dose of 20 mg/kg. Morphometry was performed using ImageScope M program (Russia). Colon tissue damage was assessed using tissue damage index (TDI). The content of neutrophils (NF), lymphocytes (LC), eosinophils (EO), histiocytes (HC), plasma cells (PC), fibroblasts (FB) per 1 mm<sup>2</sup> was determined in the focus of colorectal damage. Ulcerous defect diameter (in  $\mu\text{m}$ ) on a PrimoStar microscope (CarlZeiss, Germany), with a Pro150ES morphometric unit (Pixera Corporation, USA). **Results.** At EC on the second, fourth and sixth days DAI increases, in the lesion of the colon an ulcerous defect is fixed, TDI, the content of NF, LC, EF, PC, HC, FB increase. The intraperitoneal application of ozone was shown to have a positive effect on the tissue morphometry indices of the lesion focus; on the second day and in dynamics on the fourth and sixth day the significant limitation of the ulcerous defect area with the parallel gradual decrease of the tissue damage index (TDI) in comparison with the similar indices in group II was registered. In the rectal variant of ozone application the dynamics of changes in the inflammatory infiltrate composition was also characterized by the significant increase of all parameters on the second, fourth (except for EF), sixth (except for NF, EF) day in comparison with the group of intact animals. The size of the ulcerous defect and tissue damage index after rectal application of ozone on the second day was significantly smaller than in the group with EC and in the intraperitoneal ozone application group, but did not reach the values of the intact group, i.e. there was no complete recovery. **Discussion.** In experiments on rats it was demonstrated that intraperitoneal injection of ozone at a dose of 150 mg/kg reduces streptozotocin-induced pancreatic damage by increasing the amount of glutathione transferase in the gland tissue, activation of Nrf2-dependent transcriptional pathways, increase in serum insulin and leptin levels. Under clinical conditions the hepatoprotective effect of O<sub>3</sub> was shown, as well as an increase in the effectiveness of traditional hepatoprotectors when the latter are combined with O<sub>3</sub>. **Conclusions.** Application of ozone therapy in oxazolone-induced ulcerative colitis revealed a positive effect of ozone on the morphological picture of the lesion area and the dynamics of changes in the cellular composition of the inflammatory infiltrate. A more pronounced positive effect of local application of ozone in the form of rectal ozone therapy on morphometry parameters was recorded: normalization on the sixth day of the neutrophil count, more pronounced reduction of the ulcerous defect area, reduction of the tissue damage index.

**Keywords:** experimental colitis, ozone, inflammatory bowel diseases**For citation:**Davydova E.V., Osikov M.V., Kaygorodtseva N.V. Morphological and immunohistochemical changes in oxazolone-induced ulcerative colitis under ozone therapy. Ural medical journal. 2022;21(5):33-40. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-33-40>**ВВЕДЕНИЕ**

Воспалительные заболевания кишечника представляют серьезную медико-социальную проблему в связи с ростом заболеваемости и инвалидизации среди молодого, трудоспособного населения [1, 2].

Широкий спектр этиологических факторов, приводящих к эскалации воспалительных изменений в стенке кишечника, изменению морфоархитектоники тканей, препятствует разработке этиотропной терапии. В патогенезе язвенного колита

особую роль играет активация клеточных и гуморальных механизмов иммунного ответа, дисбаланс Th17/Treg [3, 4]. Неспецифичность клинических проявлений ВЗК нередко усложняет диагностику данной патологии. Верификация диагноза базируется на морфологическом исследовании биоптата стенки кишки. Применение традиционной терапии ВЗК, включающей применение кортикостероидов, 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), моноклональных антител, иммуносупрессантов, хирургических методов лечения нередко приводит

к развитию побочных эффектов, препятствующих продолжению терапии [5, 6]. Одним из современных методов лечения ВЗК является озонотерапия, имеющая высокий профиль безопасности за счет противовоспалительного, иммуномодулирующего, антибактериального, дезинфицирующего действия озона. Известно о хорошей переносимости озонотерапии, а также ее минимальных побочных эффектах [7, 8].

Цель работы – изучить влияние внутрибрюшной и ректальной озонотерапии на морфологию и показатели морфометрии зоны повреждения при оксазолон-индуцированном язвенном колите в динамике эксперимента.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на 97 половозрелых крысах-самцах чистой линии Wistar, массой  $240 \pm 20$  г, находящихся на стандарт-

ном рационе в экспериментально-биологической клинике (виварии) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России при строгом соблюдении требований по уходу и содержанию лабораторных животных, а также выводу их из эксперимента с последующей утилизацией. Для проведения эксперимента крысы методом простой рандомизации были разделены на четыре группы: I группа (n = 10) – интактный контроль; II группа (n = 29) – животные с ОИК; III группа (n = 29) – животные с ОИК в условиях внутрибрюшинного введения озонокислородной смеси (ОКС) с концентрацией озона 2,5 мг/л, в дозе озона 0,05 мг/кг, курсовая доза 0,3 мг/кг, объем смеси рассчитывали на массу животного; IV группа (n = 29) – животные с ОИК в условиях ректального введения ОКС с концентрацией озона 2,5 мг/л, в дозе озона 0,1 мг/кг, курсовая доза 0,6 мг/кг. ОКС получали на озонотерапевтической автоматиче-

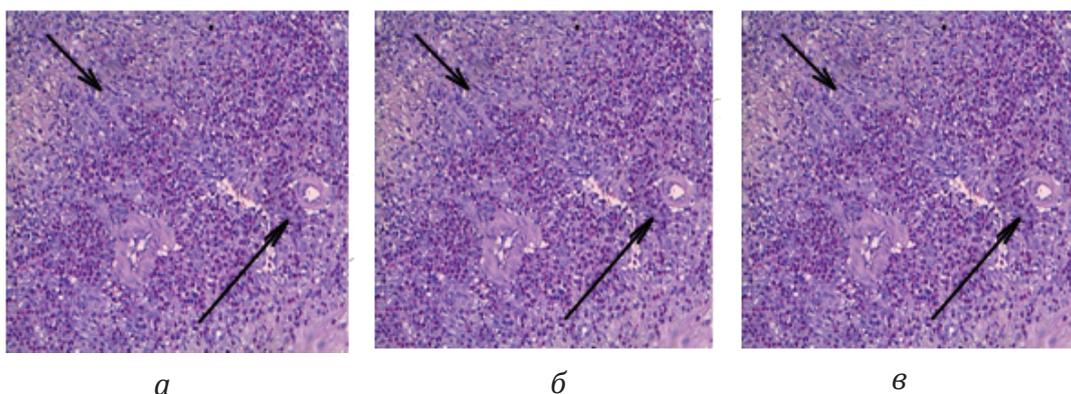


Рис. 1. Морфологические изменения в стенке толстой кишки при ОИК (окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 200$ ): а – вторые сутки, поверхностный эпителий разрушен, поверхность покрыта фибрином с выраженной гранулоцитарно-лимфоцитарной инфильтрацией (стрелка); б – четвертые сутки, очаг некроза слизистой оболочки (стрелка), поверхностный эпителий разрушен, желез мало, бокаловидные клетки отсутствуют; в – шестые сутки, венозное и капиллярное полнокровие подслизистого слоя, плотная диффузная воспалительная клеточная инфильтрация, на фоне которой видны небольшие тяжи пролиферирующих фибробластов (стрелки)

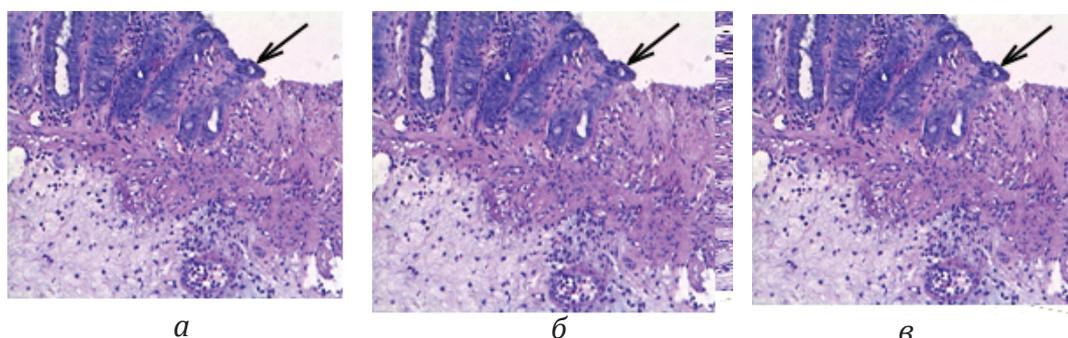


Рис. 2. Морфологические изменения в стенке толстой кишки при ОИК в условиях внутрибрюшинного введения ОКС (окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 200$ ): а – вторые сутки, густая нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация (стрелки) и очаговые диапедезные кровоизлияния (пунктирные стрелки) в подслизистом слое на границе с некротизированной слизистой оболочкой; б – четвертые сутки, в подслизистом слое на фоне венозного полнокровия (стрелка) видна плотная нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация (пунктирная стрелка); в – шестые сутки, нейтрофильно-лимфоцитарный инфильтрат (стрелка) в подслизистом слое и небольшие тяжи пролиферирующих фибробластов (пунктирная стрелка)

ской установке с деструктором озона УОТА-60-01 Медозон (ООО «МЕДОЗОН», Москва).

### Экспериментальное моделирование язвенного колита

Моделирование язвенного колита проводилось с помощью оксазолона (Sigma-Aldrich; США). Первый этап включал проведение накожной сенсибилизации за счет нанесения 150 мкл 3%-го спиртового раствора оксазолона на межлопаточную область животного, второй этап представлял собой ректальное введение 150 мкл 3%-го спиртового раствора оксазолона per rectum на глубину 7–8 см [9, 10]. Для анестезии был применен препарат Золетил-100 (МНН: тилетамина гидрохлорид) (Virbac Sante Animale; Франция) в дозе 20 мг/кг.

### Методы регистрации исходов эксперимента

Выведение животных из эксперимента проводили на вторые, четвертые и шестые сутки. Документирование наличия язвенного колита осуществляли с помощью морфологического исследования фрагментов тканей очага повреждения. Отобранные фрагменты тканей толстого кишечника интактных и ОИК животных помещали в маркированные гистологические кассеты и фиксировали 72 часа в 10%-м нейтральном формалине, с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином. Подсчет клеточных элементов проводили на 1 мм<sup>2</sup>. Учитывали количество нейтрофилов (НФ), лимфоцитов (ЛФ), эозинофилов (ЭО), гистиоцитов (ГЦ), плазматических клеток (ПЦ), фибробластов (ФБ) в 10 случайно отобранных полях зрения, диаметр язвенного дефекта (в мкм) на микроскопе PrimoStar (Carl Zeiss, Германия), с морфометрической установкой Pro150ES (Pixera Corporation, USA), диапазон увеличений: окуляр ×10, объектив ×20. Для анализа полученных изображений использовали программу QuPath. Повреждение тканей толстой кишки оценивали с помощью индекса повреждения тканей (tissue damage index, TDI): по шкале от 0 до 6 оценивали площадь повреждения, утолщение стенки кишки, сосудистый компонент, потерю клеточной специфичности (потерю бокаловидных клеток, интенсивность лейкоцитарной инфильтрации) [11].

### Статистический анализ

Обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 и Q3 – показатели нижнего и верхнего квартилей соответственно. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием непараметрических критериев (Манна – Уитни, Вальда Вольфовитца, Краскелла – Уоллиса). Статистические различия между группами с учетом поправки Бонферрони считали значимыми при  $p \leq 0,02$ .

Содержание животных и выполнение медицинских манипуляций осуществляли согласно требованиям нормативных документов и Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных целях, и Директивой 2010/63/EU Европейского парла-

мента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологическое исследование фрагментов патологически измененных тканей толстого кишечника при оксазолон-индуцированном колите без лечения уже на вторые сутки показало наличие полных эрозий слизистой оболочки и язвенных дефектов, локализующихся в слизистом и подслизистом слоях, выраженную лимфогранулоцитарную инфильтрацию с лейкодиapedезом в эпителий желез и формированием крипт-абсцессов (рис. 1а). Четвертые сутки характеризовались наличием в подслизистом слое очагов некроза с выраженными кровоизлияниями, наложениями фибрина, паретично расширенными сосудами с утолщенной стенкой. Отмечалась тотальная полиморфноклеточная инфильтрация тканей с большим количеством эозинофилов и нейтрофилов, белковая дистрофия крипт (рис. 1б). На шестые сутки ОИК ниша язвенных дефектов покрыта бесструктурным некротизированным детритом, ткани отечны, полнокровны, отмечаются единичные участки фибробластогенеза (рис. 1в).

При внутрибрюшинном введении ОКС на вторые сутки наблюдалось изменение микроархитектоники поврежденных тканей: разрыхление стромы, частичное разрушение желез, полнокровие сосудов с утолщением стенки, диффузная лимфоцитарная инфильтрация (рис. 2а). Четвертые сутки характеризовались диффузной гранулоцитарно-лимфоцитарной инфильтрацией стромы, тесным расположением железистых крипт, снижением количества бокаловидных клеток, на дне язвенного дефекта отмечалось разрастание грануляционной ткани с фибрином на верхушке дефекта (рис. 2б). На шестые сутки определялись признаки эпителизации язвенного дефекта с наличием полей фибриллогенеза, пролиферации фибробластов в грануляционной ткани подслизистого слоя.

Динамика морфологических изменений очага повреждения в условиях ректального применения озонотерапии (рис. 3) следующая: на вторые сутки фиксировалось наличие рыхлой отечной стромы, полнокровное расширение сосудов, капилляростаз, лейкодиapedез подслизистого слоя, клеточная инфильтрация собственной пластинки слизистой, крупные толстостенные сосуды с выраженной гранулоцитарной инфильтрацией стенки; четвертые сутки характеризовались наличием фибринозного воспаления стенки кишки с пролиферацией сохранившихся камбиальных клеток кишечных желез и крипт; на шестые сутки имели место признаки заживления язвенного дефекта, поля пролиферации фибробластов, элементы фибриллогенеза, выраженная краевая эпителизация язвенного дефекта.

Морфометрические исследования показали значительные изменения клеточного состава в зоне повреждения толстого кишечника при окса-

золон-индуцированном колите на единице площади (табл. 1). Размеры язвенного дефекта и индекс повреждения тканей (TDI) в группе II увеличивались на вторые, четвертые и шестые сутки эксперимента. В динамике ЭК количество НФ, ЛЦ, ГЦ, ПЦ и ФБ значительно нарастало от вторых к шестым суткам в сравнении с группой интактных животных. В динамике число НФ на четвертые сутки не имело значимых различий с показателем на вторые сутки, значительно повышаясь к шестым суткам ( $p < 0,02$ ).

Количество ЛФ, значительно увеличиваясь на вторые, четвертые и шестые сутки в сравнении с показателем интактных животных, в динамике эксперимента не нарастало. Зафиксирован рост числа ГЦ и ФБ на вторые сутки эксперимента в сравнении с показателями I группы со значимым нарастанием на четвертые ( $p < 0,02$ ) и шестые ( $p < 0,02$ ) сутки в сравнении со вторыми сутками. Количество ПЦ плавно нарастало в динамике эксперимента от вторых к шестым суткам. Увеличение численности

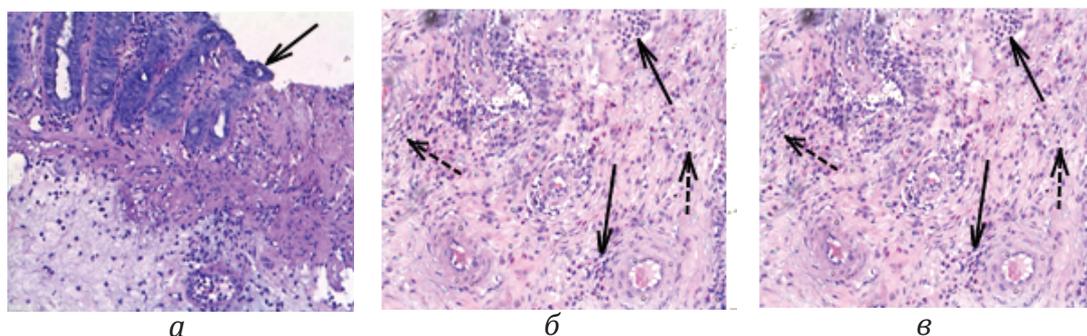


Рис. 3. Морфологические изменения в стенке толстой кишки при ОИК в условиях ректального введения ОКС (окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 200$ ): а – вторые сутки, начальные явления пролиферации столбчатого каемчатого эпителия слизистой оболочки (стрелка) в перифокальной зоне; б – четвертые сутки, в просвете вены – отделение плазмы от форменных элементов, лейкостаз; в – шестые сутки, на фоне применения озона – очаги круглоклеточной инфильтрации (стрелки) и тяжи пролиферирующих фибробластов (пунктирные стрелки) в подслизистом слое

Таблица 1

Морфометрические показатели зоны повреждения толстой кишки при оксазолон-индуцированном колите в условиях применения озона (Ме (Q1; Q3))

Показатели	Группа I	Группа II вторые сутки	Группа II четвертые сутки	Группа II шестые сутки	Группа III вторые сутки	Группа III четвертые сутки	Группа III шестые сутки	Группа IV вторые сутки	Группа IV четвертые сутки	Группа IV шестые сутки
Количество	10	9	10	10	9	10	10	9	10	10
НФ, ед/мм <sup>2</sup>	73,5 (56,2; 90,4)	402,6 (365,2; 452,3)*	415,4 (298,3; 541,3)*	570,5 (487,3; 624,3)*	249,7 (154,2; 289,3)*#	207,4 (123,2; 247,1)*#	169,6 (123,3; 214,3)*#	174,3 (122,3; 212,3)*#	151,5 (98,3; 212,3)*#§	96,6 (45,3; 111,0)*§
ЛЦ, ед/мм <sup>2</sup>	344,1 (302,2; 389,6)	569,4 (523,1; 688,3)*	684,3 (530,9; 865,3)*	736,9 (535,1; 986,3)*	737,3 (558,6; 888,8)*#	898,2 (656,3; 956,2)*#	533,5 (423,3; 543,7)*#	492,1 (294,2; 653,9)*#	449,8 (382,3; 598,3)*#§	376,4 (336,3; 395,2)*#§
ЭФ, ед/мм <sup>2</sup>	56,7 (51,0; 58,9)	69,7 (54,2; 87,2)	196,4 (125,3; 253,2)*	72,7 (46,3; 98,6)*	73,4 (56,3; 89,6)*	47,1 (34,2; 56,3)	51,4 (35,2; 56,2)	88,7 (58,6; 98,6)*	59,1 (56,3; 65,3)	44,3 (32,3; 53,4)
ГЦ, ед/мм <sup>2</sup>	183,8 (51,2; 197,3)	213,3 (198,5; 322,5)*	378,7 (330,5; 512,3)*	797,3 (740,7; 854,7)*	595,9 (263,1; 672,3)*#	1040,8 (956,5; 1272,7)*#	1466,8 (1271,2; 1634,6)*#	495,6 (347,8; 590,6)*#	762,7 (869,1; 952,3)*#§	1443,8 (1228,1; 1694,9)*#§
ПЦ, ед/мм <sup>2</sup>	45,9 (38,3; 53,7)	212,3 (80,6; 272,7)*	292,4 (176,9; 366,9)*	550,5 (370,4; 701,7)*	314,3 (175,6; 344,2)*	352,4 (340,4; 398,5)*	334,9 (323,5; 471,6)*#	226,4 (97,1; 297,1)*	239,3 (190,5; 277,7)*§	163,4 (105,2; 195,7)*#§
ФБ, ед/мм <sup>2</sup>	28,1 (18,3; 25,3)	489,5 (288,6; 654,2)*	744,1 (521,7; 1025,6)*	1249,4 (991,7; 1491,3)*	716,3 (517,3; 689,6)*	780,2 (558,7; 667,7)*	889,5 (704,3; 966,7)*#	671,5 (388,3; 693,1)*#	663,4 (593,2; 740,7)*§	495,1 (255,2; 510,8)*#§
Размер язвы, мм	0	482,3 (398,3; 524,1)*	569,3 (422,1; 586,3)*	768,3 (596,3; 852,1)*	324,2 (256,1; 375,6)*#	413,2 (224,3; 420,8)*#	231,2 (198,6; 242,1)*#	321,2 (241,3; 386,3)*#	254,3 (212,3; 176,3)*#§	165,3 (142,3; 188,9)*#§
TDI, у.е.	0	3,4 (3,0;3,8)*	3,7 (3,5;4,0)*	3,9 (3,5;4,0)*	3,5 (3,0;4,0)*	3,0 (2,0;3,0)*#	2,1 (1,0;2,0)*#	3,3 (2,0;3,6)*	2,5 (1,0;2,6)*#§	2,0 (1,0;2,2)*#§

Примечание: \* – значимые различия ( $p \leq 0,02$ ) с группой I; # – с группой II; § – с группой III. НФ – нейтрофилы, ЛЦ – лимфоциты, ЭФ – эозинофилы, ГЦ – гистиоциты, ПЦ – плазматические клетки, ФБ – фибробласты.

ЭФ отмечено начиная с четвертых суток эксперимента ( $p < 0,02$ ) со снижением показателя практически до уровня интактных животных на шестые сутки. Площадь язвенного дефекта в динамике оксазолон-индуцированного ЭК закономерно увеличивалась от вторых к шестым суткам параллельно с нарастанием показателя индекса повреждения тканей. Таким образом, максимальная выраженность изменений практически всех изучаемых показателей морфометрии, за исключением ЭФ, в группе животных с ЭЯК без лечения зафиксирована на шестые сутки, что является закономерным следствием оксазолоновой индукции тяжелого воспалительного процесса в тканях толстого кишечника.

Исследованиями показано, что применение внутрибрюшинной озонотерапии позитивно отражается на показателях морфометрии тканей очага повреждения. После однократного внутрибрюшинного введения ОКС на вторые сутки, а также в динамике на четвертые и шестые сутки отмечено значимое в сравнении с аналогичными показателями группы II, ограничение площади язвенного дефекта с параллельным постепенным снижением показателя повреждения тканей (TDI). Количество НФ на вторые, четвертые и шестые сутки было меньше в сравнении с аналогичными показателями группы II. Показатель ЛФ на вторые и четвертые сутки превысил аналогичные показатели в группе II, со значимым снижением на шестые сутки относительно показателя II группы ( $p < 0,02$ ), не достигающим, однако, значений группы интактных животных. Количество ЭФ нормализовалось относительно показателя интактной группы начиная с четвертых суток внутрибрюшинного введения ОКС. На фоне внутрибрюшинной озонотерапии показатель ГЦ значимо нарастал в динамике начиная со вторых и максимально к шестым суткам, в сравнении с группой интактных животных и аналогичными показателями группы II.

Количество плазмоцитов, увеличиваясь на вторые сутки эксперимента, на фоне внутрибрюшинного введения ОКС не претерпело значимых изменений численности, однако на шестые сутки было ниже аналогичного показателя группы II. Количество фибробластов, нарастая на вторые, четвертые и шестые сутки относительно показателя интактной группы, значимо снижалось на шестые сутки в сравнении с аналогичным показателем группы II. Таким образом, применение внутрибрюшинной озонотерапии приводило к ограничению воспалительных изменений в толстом кишечнике, что проявлялось в виде значимого снижения в динамике числа НФ, ЛФ, ЭО, ФБ, сокращению язвенного дефекта и снижению индекса повреждения тканей.

При ректальном варианте озонотерапии динамика изменения состава воспалительного инфильтрата характеризовалась также значимым повышением всех параметров на вторые, четвертые (за исключением ЭФ), шестые (за исключени-

ем НФ, ЭФ) сутки в сравнении с группой интактных животных. В целом в III группе отмечались более низкие значения количества НФ, ЛФ, ПЦ на вторые, четвертые и шестые сутки эксперимента в сравнении с показателями II и III групп. На фоне ректального введения озона количество НФ и ЛФ на шестые сутки снизилось до значений интактной группы, при этом количество ПЦ по-прежнему оставалось на значимо высоком уровне. Показатель эозинофилов превышал значения группы интактных животных только на вторые сутки, с нормализацией показателя на четвертые и шестые сутки. Отмечено нарастание числа ГЦ на фоне ректального применения озонотерапии со вторых суток, максимальное – на шестые сутки.

Количество ФБ, значимо повышаясь относительно показателей интактной группы уже на вторые сутки, на фоне терапии на шестые сутки снизилось незначительно, однако данный показатель на шестые сутки был значимо ниже, чем в группах II и III. Размер язвенного дефекта и индекс повреждения тканей после ректального применения озона уже на вторые сутки оказался значимо меньших размеров, чем в группах II и III, однако не достигали значений интактной группы, т. е. полного восстановления не происходило.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несомненно, язвенный колит является актуальной и нерешенной проблемой современной медицины. Имеется ряд экспериментальных моделей для изучения механизмов развития ВЗК и доклинической оценки терапевтических стратегий. Экспериментальные модели включают химическое воздействие на стенку кишечника (тринитробензолсульфоновая кислота, оксазолон, уксусная кислота, НПВС, каррагинан, пептидогликан-полисахарид), трансгенные модели ( $G\alpha i^{-/-}$ ,  $IL-2^{-/-}$ ,  $IL-10^{-/-}$ ,  $Keratin\ 8^{-/-}$ ,  $TCR\alpha^{-/-}$ ), адаптивного переноса ( $CD4^{+}$  T cells/SCID,  $CD3\epsilon$  ( $Tg\epsilon 26$ )), спонтанные (СЗН/HeBir), однако ни одна из предложенных моделей не отражает в полной мере всей совокупности и сложности изменений, происходящих в тканях толстого кишечника при ВЗК [12, 13]. Тем не менее они могут быть использованы для отработки различных терапевтических подходов [14]. Выбор оксазолоновой модели ВЗК обусловлен, во-первых, способностью оксазолон (4-этоксиметил-2-фенил-2-оксазолин-5-он) модифицировать белки, селективно связываясь с ними на поверхности колоноцитов с возможностью развития аутоиммунного компонента воспаления, во-вторых, способностью вызывать воспаление, напоминающее дистальный язвенный колит. Индуцируемое оксазолоном воспаление дистальных отделов толстого кишечника более поверхностное, сопровождается инфильтрацией лимфоцитами и нейтрофилами, отеком собственной пластинки слизистой оболочки, наличием эрозий и язв. Механизм действия оксазолон аналогичен свойствам гаптен, способных селективно связываться с эндоген-

ными протеинами, муцинами в слизистой оболочке толстого кишечника, индуцируя иммунный ответ мукозоассоциированной ткани кишечника в виде активации дендритных клеток, макрофагов, Т-хелперов 2-го типа с формированием Th2-поляризованного иммунного ответа [15].

Достигнутые положительные эффекты озонотерапии в целом обусловлены полимодальными свойствами молекулы озона [16, 17]. Поступление озона в организм приводит к умеренному окислительному стрессу, прежде всего за счет взаимодействия с полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) и водой, образования АФК, липоперекисей, гидроперекисей, изопростанов, озонидов, 4-гидроксинафенала и других соединений [18]. Индукция в клетке окислительных реакций сопровождается активацией транскрипционного фактора Nrf2 и последующим повышением синтеза и активности ферментов антиоксидантной защиты [19–21].

Имеются сведения об индукции озоном синтеза ряда белков теплового шока, играющих важную роль в защите клеточных мембран при воспалении [22]. Описана горметическая роль ОЗ в отношении противовоспалительных и регуляторных эффектов, в частности, синтеза простагландинов с различным механизмом действия, регуляции сосудистого тонуса [23]. Молекула озона способна вмешиваться в метаболизм клеток, повышая эффективность работы дыхательной цепи митохондрий, увеличивая скорость гликолиза за счет повышения активности фосфофруктокиназы, увеличивает синтез АТФ и 2,3-ДФГ, сдвигает кривую диссоциации оксигемоглобина вправо и наряду с увеличением синтеза NO, простаглицлина повышает резистентность тканей к гипоксии, увеличивает площадь эффективной перфузии [24, 25], способствуя процессам репарации поврежденных тканей [26].

Противовоспалительное действие озона, кроме того, обусловлено уменьшением синтеза провоспалительных цитокинов за счет блокады активации NF-κB-зависимых путей [27]. Показано, что орошение 3- и 5%-ным раствором ОЗ колонии синовиальных фибробластов приводит к снижению синтеза ими провоспалительных факторов IL-1β, TNF-α, IL-6.

В экспериментах на крысах продемонстрировано, что внутрибрюшинное введение озона в дозе 150 мг/кг уменьшает стрептозотоцин-индуцированные повреждения поджелудочной железы за счет увеличения количества в ткани железы глутатионтрансферазы, активации Nrf2-зависимых путей транскрипции, повышения уровня сывороточного инсулина и лептина [28, 29]. В клинических условиях показано гепатопротекторное действие ОЗ, а также увеличение эффективности традиционных гепатопротекторов при комбинированном применении последних с ОЗ [30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение озонотерапии при оксазолон-индуцированном язвенном колите обнаружило положительное действие озона на морфологическую картину участка повреждения и динамику изменений клеточного состава воспалительного инфильтрата. Зафиксирован более выраженный позитивный эффект локального применения озона в виде ректальной озонотерапии на показатели морфометрии: нормализация на шестые сутки количества нейтрофилов, более выраженное сокращение площади язвенного дефекта, снижение индекса повреждения тканей. Полученные результаты позволяют рассматривать озонотерапию как одно из перспективных направлений терапии воспалительных заболеваний кишечника.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Battistini C., Ballan R., Herkenhoff M.E. et al. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):362. <https://doi.org/10.3390/ijms22010362>.
2. Burisch J., Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(8):942–951. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1014407>.
3. Lai L.J., Shen J., Ran Z.H. Natural killer T cells and ulcerative colitis. *Cell Immunol.* 2019;335:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.08.010>.
4. Omenetti S., Pizarro T.T. The Treg/Th17 Axis: A Dynamic Balance Regulated by the Gut Microbiome. *Front Immunol.* 2015;6:639. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00639>.
5. Weissshof R., El Jurdi K., Zmeter N., Rubin D.T. Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Adv Ther.* 2018;35(11):1746–1762. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0795-9>.
6. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(5):396–425. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425>.
7. Новгородцев А.Д., Кочагина Ю.А. Потенциал озонотерапии в онкологии // *Онкология – XXI век: материалы XXI Междунар. науч. конф. «Онкология – XXI век».* Пермь: Книж. формат, 2017. С. 155–159.
8. Kiesler P., Fuss I.J., Strober W. Experimental models of inflammatory bowel diseases. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;1(2):154–170. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.01.006>.
9. Hoving J.C., Keeton R., Höft M.A. et al. IL-4 Receptor-Alpha Signalling of Intestinal Epithelial Cells, Smooth Muscle Cells, and Macrophages Plays a Redundant Role in Oxazolone Colitis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:4361043. <https://doi.org/10.1155/2020/4361043>.
10. Yao J., Lu Y., Zhi M. et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate Crohn's disease in rats by modulating the expression of PPAR-γ/NFAT. *Mol Med Rep.* 2017;16(6):8315–8322. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7673>.
11. Boismenu R., Chen Y. Insights from mouse models of colitis. *J Leukoc Biol.* 2000;67(3):267–278. <https://doi.org/10.1002/jlb.67.3.267>.
12. Randhawa P.K., Singh K., Singh N. et al. A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2014;18(4):279–288. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.4.279>.

13. Perše M., Cerar A. Dextran sodium sulphate colitis mouse model: traps and tricks. J Biomed Biotechnol. 2012;2012:718617. <https://doi.org/10.1155/2012/718617>.
14. Jiang W., Su J., Zhang X. et al. Elevated levels of Th17 cells and Th17-related cytokines are associated with disease activity in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm. Res. 2014;63:943–950. <https://doi.org/10.1007/s00011-014-0768-7>.
15. Зинчук В.В., Билецкая Е.С. Кислородзависимые механизмы физиологического действия озона (обзор). Журнал медико-биологических исследований. 2019;7(2):216–227.
16. Himuro H. The Effect of Ozone on Colonic Epithelial Cells. Kurume Med J. 2018;64(4):75–81. <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.MS644002>.
17. Clavo B., Santana-Rodríguez N., Llontop P. et al. Ozone Therapy as Adjuvant for Cancer Treatment: Is Further Research Warranted? Evidence-based complementary and alternative medicine. 2018;2018: 7931849. URL: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2018/7931849>.
18. Tian T., Wang Z., Zhang J., Tian T. Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies. Oxidative medicine and cellular longevity. 2017;2017: 4535194. URL: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/4535194>.
19. Mohan S., Gupta D. Crosstalk of toll-like receptors signaling and Nrf2 pathway for regulation of inflammation. Biomed. Pharmacother. 2018;108,1866–1878. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.019>.
20. Martínez-Sánchez G., Schwartz A., Di Donna V. Potential cytoprotective activity of ozone therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. Antioxidants. 2020;9:389–401. <https://doi.org/10.3390/antiox9050389>.
21. Bocci V., Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. Frontiers in chemistry. 2015;3(4). URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2015.00004/full>.
22. Kim Y.M., Pae H.O., Park J.E. et al. Heme oxygenase in the regulation of vascular biology: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. Antioxid Redox Signal. 2011;14(1):137–167.
23. Manoto S.L., Maera M.J., Motaung S.K. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. Saudi journal of biological science. 2018;25(4):672–679.
24. Orakdogan M., Uslu S., Emon S.T. et al. The effect of ozone therapy on experimental vasospasm in the rat femoral artery. Turkish neurosurgery. 2016;26:860–865.
25. Sauaia A., Moore F.A., Moore E.E. Postinjury Inflammation and Organ Dysfunction. Crit Care Clin. 2017;33(1):167–191. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.08.006>.
26. Izadi M., Bozorgi M. Health-related quality of life in patients with chronic wounds before and after treatment with medical ozone. Medicine (Baltimore). 2018;97(48):e12505. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012505>.
27. Siniscalco D., Trotta M.C., Brigida AL. Intraperitoneal Administration of Oxygen/Ozone to Rats Reduces the Pancreatic Damage Induced by Streptozotocin. Biology (Basel). 2018;7(1). <https://doi.org/10.3390/biology7010010>.
28. Wang Z., Zhang A., Meng W. et al. Ozone protects the rat lung from ischemia-reperfusion injury by attenuating NLRP3-mediated inflammation, enhancing Nrf2 antioxidant activity and inhibiting apoptosis. Eur. J. Pharmacol. 2018;835:82–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.059>.
29. Seyam O., Smith N.L., Reid I. et al. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. Med Gas Res. 2018;8(3):103–110. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.241075>.
30. Bai Z., Li H., Guo X., Liu Y. et al. Successful treatment of acute-on-chronic liver failure and hemolytic anemia with hepato-protective drugs in combination with intravenous ozone without steroids: A case report. Intractable Rare Dis Res. 2018;7(3):204–208. <https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01074>.

**Сведения об авторе**

Е. В. Давыдова – доктор медицинских наук;  
 М. В. Осиков – доктор медицинских наук, профессор;  
 Н. В. Кайгородцева – ассистент кафедры.

**Information about the author**

E.V. Davydova – Doctor of Science (Medicine);  
 M.V. Osikov – Doctor of Science (Medicine), Professor;  
 N.V. Kaygorodtceva – Department Assistant.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflicts of interests.** The author declares no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза.** Заключение Этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России на проведение исследования (протокол № 4 от 22.05.2020 года).

**Ethics.** Conclusion of the Ethical Committee of FGBOU VO SUSHMU of the Ministry of Health of Russia to conduct the study (Protocol №4 dated 22.05.2020).

**Информированное согласие** не применимо.

**Informed consent** is not applicable.

Статья поступила в редакцию 02.06.2022; одобрена после рецензирования 20.07.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 02.06.2022; approved after reviewing 20.07.2022; accepted for publication 26.09.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 5. С. 41-50.  
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 5. P. 41-50.

Научная статья  
УДК 616.348-002-092.4:615.454.2:[577.161.22+541.587.11]  
DOI 10.52420/2071-5943-2022-21-5-41-50

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНА D3 И 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИТЕ

Михаил Владимирович Осиков<sup>1</sup>, Маргарита Сергеевна Бойко<sup>2</sup>,  
Вера Алексеевна Ушакова<sup>3</sup>

<sup>1-3</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

<sup>1</sup> Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия

<sup>1</sup> [prof.osikov@yandex.ru](mailto:prof.osikov@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

<sup>2</sup> [ri-tochka9@list.ru](mailto:ri-tochka9@list.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4046-2424>

<sup>3</sup> [va-ushakova@yandex.ru](mailto:va-ushakova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2157-3348>

### Аннотация

**Введение.** На данный момент в РФ отсутствуют лекарственные формы с витамином D3, позволяющие эффективно доставлять и локально воздействовать на очаг воспаления и повреждённый участок толстой кишки при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Среди таких лекарственных форм наибольший интерес представляют ректальные суппозитории. **Цель исследования** – провести сравнительный анализ эффективности локального применения витамина D3 и 5-аминосалициловой кислоты при экспериментальном колите. **Материалы и методы.** Экспериментальный колит (ЭК) моделировали с помощью раствора оксазолон. Суппозитории с витамином D3 и с 5-АСК применяли per rectum каждые 12 ч. Оценивали клинический статус (DAI), морфометрию, индекс повреждения тканей толстой кишки (TDI), в очаге повреждения экспрессию миелопероксидазы (МРО) и TNF-α. **Результаты.** При ЭК повышается DAI, в очаге повреждения толстой кишки фиксируется язвенный дефект, увеличивается TDI, содержание нейтрофилов (НФ), лимфоцитов (ЛЦ), эозинофилов (ЭФ), гистиоцитов (ГЦ), плазматических клеток (ПЦ), фибробластов (ФБ), экспрессия МРО и TNF-α. Применение витамина D3 уменьшает DAI, язвенный дефект, TDI, экспрессию МРО и TNF-α, количество НФ, ЭФ, ЛЦ и ПЦ, увеличивает количество ГЦ и ФБ. Сравнение применения витамина D3 и 5-АСК выявило сопоставимую эффективность в отношении DAI. Морфометрическая оценка очага повреждения толстой кишки показала, что в условиях применения витамина D3 в отличие от 5-АСК при ЭК меньше инфильтрация, отек, признаки заживления и репарации язвенных дефектов фиксировались раньше; экспрессия МРО увеличивается на шестые сутки, экспрессия TNF-α на четвертые сутки. Индекс TDI на четвертые и шестые сутки ЭК снижался одинаково как в условиях применения витамина D3, так и применения 5-АСК. **Обсуждение.** Снижение выраженности клиники, морфологических признаков повреждения в стенке толстого кишечника при ЭК на фоне применения ректальных суппозиториях с витамином D3 может быть обусловлено плеiotропными эффектами витамина D3. **Заключение.** Эффект витамина D3 в составе оригинальных ректальных суппозиториях сопоставим с локальным применением 5-АСК при ЭК, снижает выраженность клинических признаков, представительство в стенке толстой кишки клеток, участвующих в деструкции тканей, экспрессии TNF-α и МРО, увеличивает представительство клеток, опосредующих репарацию.

**Ключевые слова:** экспериментальный колит, ректальные суппозитории, витамин D3, морфология, TNF-α, МРО

**Для цитирования:** Осиков М.В., Бойко М.С., Ушакова В.А. Сравнительный анализ эффективности локального применения витамина D3 и 5-аминосалициловой кислоты при экспериментальном колите. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):41-50. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-41-50>.

@ Осиков М.В., Бойко М.С., Ушакова В.А.

@ Osikov M.V., Boyko M.S., Ushakova V.A.

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF LOCAL APPLICATION OF VITAMIN D3 AND 5-AMINOSALICYLIC ACID IN EXPERIMENTAL COLITIS**Mikhail V. Osikov<sup>1</sup>, Margarita S. Boyko<sup>2</sup>, Vera A. Ushakova<sup>3</sup><sup>1-3</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia<sup>1</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia<sup>1</sup> [prof.osikov@yandex.ru](mailto:prof.osikov@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083><sup>2</sup> [ri-tochka9@list.ru](mailto:ri-tochka9@list.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4046-2424><sup>3</sup> [va-ushakova@yandex.ru](mailto:va-ushakova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2157-3348>**Abstract**

**Introduction.** At the moment in the Russian Federation there are no dosage forms with vitamin D3, allowing effective delivery and local effect on the focus of inflammation and the damaged area of the large intestine in inflammatory bowel disease (IBD). Among such dosage forms rectal suppositories are of the greatest interest. **The aim of the study** was to carry out a comparative analysis of the effectiveness of local administration of vitamin D3 and 5-aminosalicylic acid in experimental colitis. **Materials and methods.** Experimental colitis (EC) was modeled with oxazolone solution. Suppositories with vitamin D3 and with 5-ASA were applied per rectum every 12 h. Clinical status (DAI), morphometry, colon tissue injury index (TDI), myeloperoxidase (MPO) and TNF- $\alpha$  expression in the lesion were assessed. **Results.** In EC, DAI is increases, an ulcerative defect is fixed in the lesion of the colon, TDI, neutrophils (NF), lymphocytes (LC), eosinophils (EF), histiocytes (HC), plasma cells (PC), fibroblasts (FB), MPO and TNF- $\alpha$  expression are increased. Vitamin D3 administration reduces DAI, ulcer defect, TDI, MPO and TNF- $\alpha$  expression, the number of NF, EF, LC and PCs, and increases the number of GCs and FBs. Comparison of vitamin D3 and 5-ASA administration revealed comparable efficacy against DAI. Morphometric evaluation of colorectal lesions showed that under the conditions of vitamin D3 administration, in contrast to 5-ASC, less infiltration, edema, signs of healing and repair of ulcerous defects were fixed earlier in EC; MPO expression increased on the 6th day, TNF- $\alpha$  expression on the 4th day. The TDI index on the 4th and 6th days of EC decreased equally under the conditions of vitamin D3 and 5-ASC application. **Discussion.** The reduction of clinical severity and morphological signs of damage in the large intestine wall at EC against the background of using rectal suppositories with vitamin D3 could be due to pleiotropic effects of vitamin D3. **Conclusion.** The effect of vitamin D3 in original rectal suppositories is comparable with local application of 5-ASC at EC, it reduces severity of clinical signs, representation of cells involved in tissue destruction, TNF- $\alpha$  and MPO expression in the colon wall and increases representation of cells mediating reparation.

**Keywords:** experimental colitis, rectal suppositories, vitamin D3, morphology, TNF- $\alpha$ , MPO

**For citation:**

Osikov M.V., Boyko M.S., Ushakova V.A. Comparative analysis of the effectiveness of local application of vitamin D3 and 5-aminosalicylic acid in experimental colitis. Ural medical journal. 2022;21(5):41-50. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-41-50>

**ВВЕДЕНИЕ**

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это полиэтиологические заболевания с хроническим воспалительно-деструктивным прогрессирующим поражением желудочно-кишечного тракта факторами иммунной системы в условиях дисрегуляции иммунного ответа. В России заболеваемость ВЗК составляет 4,1 на 100 тыс. населения для язвенного колита (ЯК) и 0,8 на 100 тыс. – для болезни Крона (БК) [1, 2]. В патогенезе ВЗК в деструкции стенки кишки имеют значение как Th2-зависимые реакции с участием IgM, IgG, так и Th1-зависимые реакции с увеличением продукции IL-8, TNF- $\alpha$  и др. цитокинов, активацией хемотаксиса, погложительной, киллинговой активности нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, продукции активных форм кислорода (АФК) и азота [3]. Указанные изменения на морфологическом уровне приводят к язвообразованию в слизистой оболочке, что клинически проявляется тенезмами, изме-

нением консистенции стула, примесью крови в каловых массах, дефицитом массы тела и др. симптомами, включая кишечные и внекишечные осложнения [4]. Для базисной терапии ВЗК применяются топические и системные ингибиторы воспаления (5-аминосалицилаты, кортикостероиды), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин и др.), средства биологической терапии (инфликсимаб), которые обладают широким спектром побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, системы крови, репродуктивной сферы и др., не всегда позволяющих добиться стойкой ремиссии. У пациентов с ВЗК развивается резистентность к терапии и непереносимость препаратов при длительном применении примерно в 30 % случаев, в связи с чем актуальной является разработка новых терапевтических подходов [5, 6]. Определенный интерес представляет витамин D3, обладающий плеiotропными свойствами, включая антиоксидантные, противовоспалительные,

иммуномодулирующие и др. [7, 8]. Применение витамина D3 при рассеянном склерозе и псориазе ограничивает выраженность воспалительного процесса и клинических проявлений за счет увеличения продукции IL-10 и количества Treg в крови, изменения баланса Th1/Th2 в сторону Th2-зависимого иммунного ответа [9, 10]. При ревматоидном артрите витамин D3 ингиби-

рует активность Th17 и продукцию IL-17 [11]. Указанные факты являются предпосылкой для применения витамина D3 при ВЗК [12]. На данный момент в РФ отсутствуют лекарственные формы с витамином D3 для локального применения per rectum с учетом воздействия на очаг воспаления и поврежденный участок толстой кишки при ВЗК. Нами разработаны оригиналь-

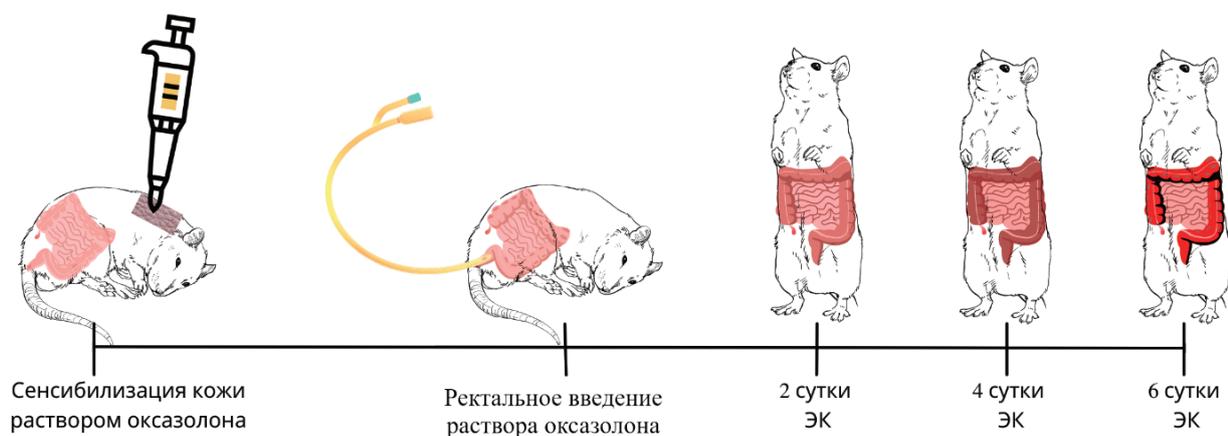


Рис. 1. Моделирование экспериментального колита

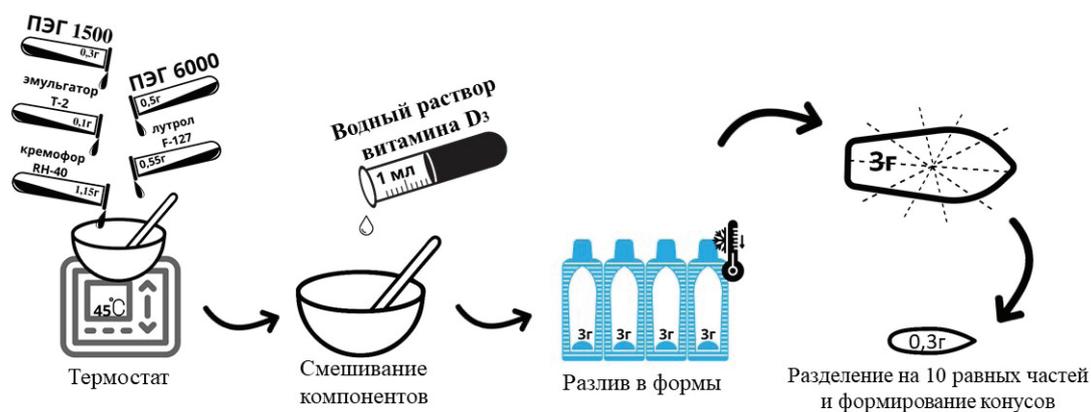


Рис. 2. Технология изготовления ректальных суппозитория с витамином D3

Таблица 1  
Влияние витамина D3 и 5-АСК в составе ректальных суппозитория на активность патологического процесса, оцениваемого с использованием индекса при ЭК (Ме (Q1; Q3))

Показатели	Группа I Интактные	Группа II ЭК			Группа III ЭК+VD3			Группа IV ЭК+5-АСК		
		2 сутки	4 сутки	6 сутки	2 сутки	4 сутки	6 сутки	2 сутки	4 сутки	6 сутки
Кол-во	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
DAI, у.е.	0	7,00 (3,00; 7,00)*	8,00 (6,00; 10,00)*	11,00 (11,00; 11,00)*	5,00 (5,00; 5,00)*	4,00 (4,00; 5,00)* #	4,00 (4,00; 4,00)* #	5,00 (4,00; 5,00)*	5,00 (5,00; 5,00)* #	4,00 (2,00; 4,00) * # & &

Примечание: \* – статистически значимые (p < 0,01) различия с группой I, # – с группой II, \$ – с группой III на вторые сутки, €€ – с группой III на четвертые сутки, & – с группой IV на вторые сутки, && – с группой IV на четвертые сутки. ЭК – экспериментальный колит, VD3 – витамин D3, 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота.

ные ректальные суппозитории с витамином D3 на основе 10%-го водного раствора витамина D3 [13]. Ранее нами продемонстрировано, что витамин D3 в составе оригинальных ректальных суппозиториев при экспериментальном колите (ЭК) обладает системным иммуноотропным действием за счет снижения количества нейтрофилов, восстановления поглотительной и НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов, снижения количества лимфоцитов, в том числе CD3+ и CD45RA+, снижения концентрации IgM, IgG, IL-6 и IL-8 и антиоксидантного действия за счет снижения содержания в стенке толстой кишки продуктов перекисного окисления липидов и продуктов окислительной модификации белков [14, 15, 16, 17, 18]. Полагаем, что системные иммуноотропные эффекты витамина D3 в составе оригинальных ректальных суппозиториев при ЭК обусловлены его локальным протекторным действием в очаге повреждения толстой кишки.

Цель исследования – провести сравнительный анализ эффективности локального применения витамина D3 и 5-аминосалициловой кислоты при ЭК.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проведен на самцах крыс линии Wistar массой 210–230 г, содержащихся в стандартных условиях вивария в соответствии с правилами гуманного отношения и выведения из опыта животных, изложенных в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях [19]. 98 крыс случайным образом разделили на четыре группы: I группа (n = 14) – интактный контроль; II группа (n = 42) – животные с ЭК; III группа (n = 42) – животные с ЭК, получавшие ректальные суппозитории с витамином D3 каждые 12 ч до выведения из эксперимента на шестые сутки; IV группа (n = 42) – животные с ЭК, получавшие ректальные суппозитории с 5-АСК каждые 12 ч до выведения из эксперимента на шестые сутки. ЭК моделировали путем двухэтапного применения оксазолна (Sigma-aldrich, USA). На первом этапе была проведена сенсбилизация путем нанесения на кожу области между лопаток 150 мкл 3%-го спиртового раствора оксазолна, на втором этапе вводили на глубину 7–8 см *per rectum* 150 мкл 3%-го спиртового раствора оксазолна (рис. 1) [20, 21]. Для анестезии использовали Золетил-100 (Virbac Sante Animal, Франция) в дозе 20 мг/кг. Верификацию ЭК проводили по оценке клинической картины и морфологии участка повреждения в толстой кишке. Суппозитории с витамином D3 готовили на основе 10%-го водного раствора витамина D3, в качестве веномогательных веществ использовали смесь полиэтиленгликолей с различной молекулярной массой, эмульгатор Т-2, кремофор RH-40 и колифор. Размер и форма суппозиториев соответствовали особенностям строения

дистального отдела толстой кишки крыс, конечная масса каждого суппозитория составила 0,3 г, с 1500 МЕ содержания витамина D3 в каждом суппозитории (рис. 2) [13]. Суппозитории с 50 мг 5-АСК в каждом суппозитории для крыс готовили на основе препарата Салофальк (МНН: Месалазин, Doctor Falk Pharma GmbH, Германия). Исследования проводили на вторые, четвертые и шестые сутки от индукции ЭК. Для оценки клинического статуса применяли адаптированную для крыс шкалу активности болезни (Disease activity index, DAI), включающую такие показатели, как масса тела, консистенция стула и примесь крови в кале [22]. Подсчет показателей по 5-балльной шкале от 0 до 4 проводили ежедневно, максимально возможное значение DAI – 12. Фрагменты дистальной части ободочной кишки фиксировали в 10%-м нейтральном растворе формалина, серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. В десяти случайно отобранных полях зрения на микроскопе Leica DMRXA (Германия) при увеличении  $\times 400$  подсчитывали на 1 мм<sup>2</sup> количество нейтрофилов (НФ), лимфоцитов (ЛЦ), эозинофилов (ЭФ), гистиоцитов (ГЦ), плазматических клеток (ПЦ), фибробластов (ФБ), при увеличении  $\times 100$  определяли диаметр язвенного дефекта (в мкм). Морфометрию выполняли с использованием программы Image Score M (Россия). Повреждение тканей толстой кишки оценивали по шкале от 0 до 6 с определением относительной площади повреждения, толщины стенки кишки, ангиогенеза, потери бокаловидных клеток, выраженности лейкоцитарной инфильтрации и расчетом индекса повреждения тканей (tissue damage index, TDI) [23]. Иммуногистохимическим методом оценивали экспрессию миелопероксидазы (MPO) и TNF- $\alpha$  в слизистой оболочке толстой кишки с использованием наборов специфических для крыс антител (Cloud. Clon. Corp., Китай) и высокоадгезивных стекол (Super Frost Plus), результат выражали в ед./мм<sup>2</sup>. Постановка реакции проводилась в иммуногистостейнере Bench Mark XT (Ventana, USA) с соблюдением протокола исследования. Для визуализации применяли систему Ultra VIEW Universal DAB (Ventana, USA) и комплекс вторичных антител и хромогена. Для статистической обработки полученных результатов использовали программу IBM SPSS Statistics v.23 (США). Характеристики выборки представлены в формате 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 (Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни, Вальда – Вольфовитца, Колмогорова – Смирнова).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

При ЭК на вторые сутки наблюдения дефицит массы тела, учащается дефекация, консистен-

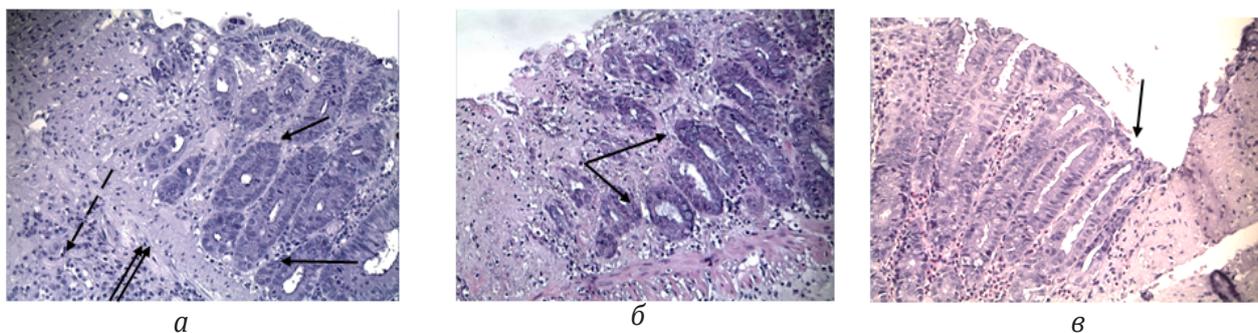


Рис. 3. Морфологические изменения в участке повреждения толстой кишки на вторые сутки ЭК, окраска гематоксилин-эозин, ув.  $\times 200$ : а – группа II, нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация межучточной ткани (стрелки), утолщение собственной пластинки слизистой (двойная стрелка), инфильтрация подслизистого слоя (пунктирная стрелка); б – группа III, укороченные крипты; в – группа IV, пролиферация покровного столбчатого эпителия (стрелка)

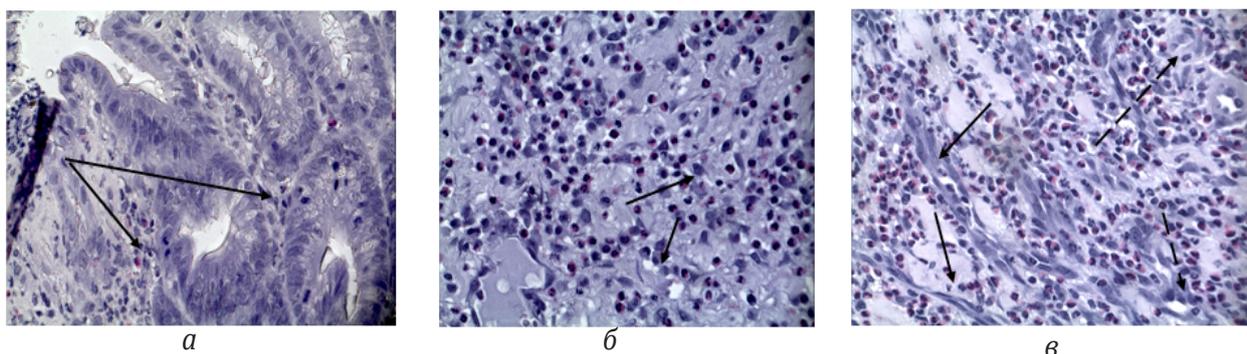


Рис. 4. Морфологические изменения в участке повреждения толстой кишки на четвертые сутки ЭК, окраска гематоксилин-эозин, ув.  $\times 400$ : а – группа II, нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация стромы с большим количеством эозинофилов; б – группа III, пролиферирующие фибробласты; в – группа IV, формирование псевдопилора: участок неравномерного утолщения собственной пластинки (пунктирная стрелка) окружен слизистой оболочкой с густой воспалительной инфильтрацией и единичными кишечными железами (стрелки)

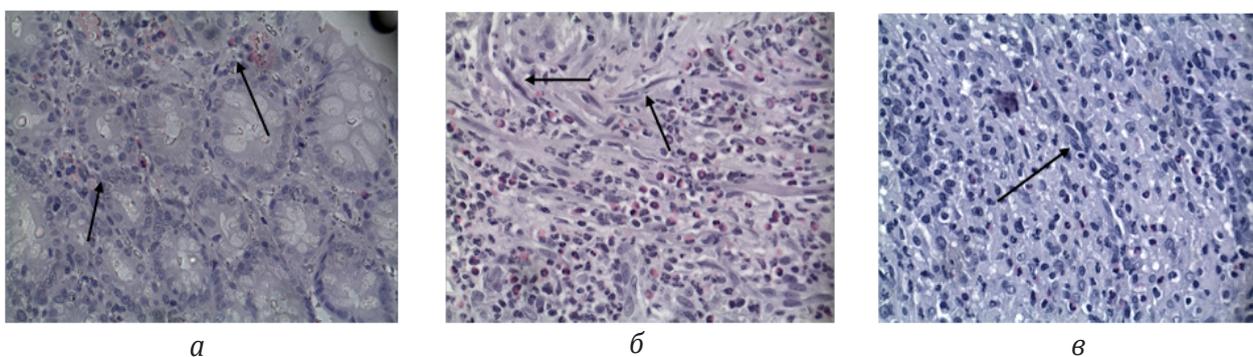


Рис. 5. Морфологические изменения в участке повреждения толстой кишки на шестые сутки ЭК, окраска гематоксилин-эозин, ув.  $\times 400$ : а – группа II, нейтрофильная инфильтрация соединительно-тканых прослоек; б – группа III, пролиферация фибробластов и фибриллогенез; в – группа IV, новообразованный капилляр (стрелка) с эндотелиальной выстилкой в составе незрелой грануляционной ткани

ция кала меняется на жидкий, примесь крови определяется как с проведением бензидиновой пробы, так и визуально. На четвертые и шестые сутки клинические признаки утяжеляются. Индекс DAI на вторые, четвертые и шестые сутки значительно увеличивается, его значение на шестые сутки выше, по сравнению с четвертыми и вторыми сутками (табл. 1).

На вторые сутки ЭК при гистологическом исследовании стенки толстой кишки в очаге

повреждения определяются язвы, дно которых расположено в собственной пластинке слизистой и в поверхностных отделах подслизистого слоя, здесь же клеточная инфильтрация с отеком межучточной ткани, смешанное полнокровие, эпителий крипт в состоянии белковой дистрофии (рис. 3а). На четвертые сутки ЭК сохранялись язвенные дефекты, отек межучточной ткани, полнокровие с лейкостазом и лейкодиapedезом, плазматическое пропитывание и набу-

хание сосудистых стенок, инфильтрация стромы (рис. 4а).

В глубине язвенных дефектов пролиферация сохранившихся камбиальных клеток кишечных желез. На шестые сутки ЭК видны язвенные дефекты с клеточным детритом, отек и разрыхление межучасточной ткани, полнокровные сосуды (рис. 5а). Между участками инфильтрации видна пролиферация юных веретеновидных фибробластов и начальные явления неоангиогенеза, по краям язвенных дефектов выраженная эпителизация. Морфометрическая оценка клеточного состава инфильтрата в очаге повреждения толстой кишки позволила установить, что на вторые, четвертые и шестые сутки ЭК значительно увеличивается содержание НФ, ЛЦ, ЭФ, ПЦ, ГЦ и ФБ, площадь язвенного дефекта и TDI (табл. 2).

В динамике ЭК количество НФ на шестые и четвертые сутки меньше, чем на вторые сутки; количество ЛЦ на шестые сутки больше, чем на вторые и четвертые сутки; количество ЭФ, ГЦ и ПЦ на четвертые и шестые сутки больше, чем на вторые сутки; количество ФБ на четвертые сутки больше, чем на вторые сутки, на шестые сутки больше, чем на вторые и четвертые сутки. Площадь язвенного дефекта на четвертые и шестые сутки больше, чем на вторые сутки. Как видно, максимальная выраженность количественного представительства в очаге НФ зафиксирована на вторые сутки, ЭФ, ГЦ, ПЦ и ФБ – на вторые и четвертые сутки, ЛЦ – на шестые сутки ЭК. На вторые, четвертые и шестые сутки ЭК в очаге повреждения толстой кишки значительно повышается экспрессия MPO и TNF- $\alpha$  (табл. 3). В динамике ЭК экспрессия MPO на шестые сутки ниже, чем на вторые сутки; экспрессия TNF- $\alpha$  на шестые сутки ниже, чем на вторые и четвертые сутки. В условиях локального применения витамина D3 при ЭК наблюдается изменение клинической картины у животных. Масса тела не снижается, каловые массы более плотные, кровь в каловых массах определяется только в бензидиновой пробе, как следствие DAI значительно уменьшается и частично восстанавливается на четвертые и шестые сутки (табл. 1).

При гистологическом исследовании стенки толстой кишки в очаге повреждения при ЭК в условиях применения витамина D3 на вторые сутки зафиксированы язвенные дефекты в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистом слое со смешанным полнокровием, слизистая умеренно отечна, крипты укорочены, расширены, их эпителий в состоянии зернистой дистрофии (рис. 3б).

На четвертые сутки в слизистой оболочке выявлены полностью эпителизированные фрагменты язвенных дефектов с начальным формированием кишечных желез и крипт, очаговая инфильтрация гранулоцитами, пролиферация молодых фибробластов (рис. 4б).

На шестые сутки наблюдается полная эпителизация язвенных дефектов, очаговая инфи-

льтрация и обширные поля пролиферирующих фибробластов, новообразованные соединительно-тканые волокна и сосуды в больших количествах (рис. 5б). Морфометрическая оценка клеточного состава инфильтрата в очаге повреждения толстой кишки при ЭК на фоне применения витамина D3 позволила установить, что на вторые, четвертые и шестые сутки снижается количество НФ, ЛЦ, ЭФ и ПЦ, на вторые и шестые сутки увеличивается количество ГЦ, на вторые, четвертые и шестые сутки наблюдения – количество ФБ. На вторые, четвертые и шестые сутки сокращается площадь язвенного поражения, на четвертые и шестые сутки снижается TDI (табл. 2).

В динамике ЭК количество ЭФ и ГЦ на четвертые и шестые сутки больше, чем на вторые сутки, количество ФБ на шестые сутки больше, чем на четвертые и вторые сутки. TDI на четвертые и шестые сутки меньше, чем на вторые сутки. Все морфометрические показатели во все сутки эксперимента частично восстанавливались, не достигая значений группы интактных животных. На фоне применения витамина D3 при ЭК на четвертые и шестые сутки в очаге повреждения снижается экспрессия MPO и TNF- $\alpha$  (табл. 3). В динамике экспрессия MPO на четвертые сутки меньше, чем на вторые сутки, на шестые сутки меньше, чем на четвертые и вторые сутки; экспрессия TNF- $\alpha$  на шестые сутки меньше, чем на четвертые и вторые сутки. На фоне применения 5-АСК у животных со вторых суток улучшилась клиническая картина, что нашло отражение в изменении индекса активности болезни DAI, который на вторые, четвертые и шестые сутки снижается по сравнению со значениями в группе животных с ЭК (табл. 1).

В динамике ЭК параметр DAI на шестые сутки ниже, чем на вторые и четвертые сутки эксперимента. Клиническая картина при ЭК в условиях применения 5-АСК нашла отражение и в морфологии очага повреждения (рис. 3в, 4в, 5в). Морфометрический анализ очага повреждения в толстой кишке при ЭК при применении ректальных суппозиторий с 5-АСК установил, что на вторые сутки снижается количество НФ, ПЦ, на четвертые сутки – количество НФ, ЭФ и ПЦ, на шестые сутки – количество НФ, ЛФ, ЭФ и ПЦ, на вторые и четвертые сутки увеличивается количество ФБ (табл. 2). В динамике ЭК в условиях применения 5-АСК количество ЛФ на шестые сутки ниже, чем на вторые сутки; количество ФБ на шестые сутки выше, чем на вторые сутки. На фоне применения 5-АСК при ЭК на четвертые и шестые сутки в очаге повреждения снижается экспрессия MPO и TNF- $\alpha$  (табл. 3). В динамике ЭК экспрессия MPO и TNF- $\alpha$  на шестые сутки ниже, чем на вторые и четвертые сутки наблюдения.

Сравнительный анализ параметра DAI в условиях применения ректальных суппозиторий с витамином D3 и 5-АСК выявил отсутствие ста-

Таблица 2

Влияние витамина D3 и 5-АСК в составе ректальных суппозиториях на морфометрические показатели в очаге повреждения толстого кишечника при ЭК (Ме (Q1; Q3))

Показатели	Группа I Интактные (n = 7)	Группа II ЭК			Группа III ЭК+ V D3			Группа IV ЭК+5-АСК		
		вторые сутки (n = 7)	четвертые сутки (n = 7)	шестые сутки (n = 7)	вторые сутки (n = 7)	четвертые сутки (n = 7)	шестые сутки (n = 7)	вторые сутки (n = 7)	четвертые сутки (n = 7)	шестые сутки (n = 7)
Нейтрофилы, ед./мм <sup>2</sup>	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) *#	926,81 (571,42; 1063,83) *#	803,57 (737,71; 1592,92) *#	833,07 (706,52; 983,607) *#
Лимфоциты, ед./мм <sup>2</sup>	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) *#	1229,83 (983,61; 1259,84) *#	796,46 (555,56; 1095,89) *#	596,51 (452,26; 1034,48) *#&
Эозинофилы, ед./мм <sup>2</sup>	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) *#€	807,65 (514,28; 1105,52) *#	1587,31 (707,96; 2232,143) *#	726,42 (483,87; 1475,41) *#
Гистиоциты, ед./мм <sup>2</sup>	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) *#€	698,91 (351,75; 862,06) *	821,91 (655,73; 1415,92) *	1097,96 (800,01; 1338,58) *#
Плазмоциты, ед./мм <sup>2</sup>	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) *#	495,84 (201,01; 549,45) *#	530,97 (446,42; 540,54) *#	517,52 (480,01; 655,73) *#
Фибробласты, ед./мм <sup>2</sup>	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) *#€€	856,07 (790,96; 1318,68) *#	1506,84 (1250,01; 1858,41) *#	2048,21 (1612,91; 2240,01) *#&
Диаметр язвенного дефекта, 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) *#	250,82 (211,35; 284,64) *#	492,26 (267,16; 564,21) *#	213,49 (183,47; 241,85) *#
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) *#€	3,61 (3,00;4,00) *	2,00 (1,00;3,00) *#	1,81 (1,00;2,00) *#

Примечание: \* – статистически значимые (p < 0,01) различия с группой I: # – с группой II, \$ – с группой III, € – с группой III на вторые сутки, €€ – с группой III на четвертые сутки, & – с группой IV на вторые сутки, && – с группой IV на четвертые сутки. ЭК – экспериментальный колит, VD3 – витамин D3, 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота.

Таблица 3

Влияние витамин D3 и 5-АСК в составе ректальных суппозиториях на содержание MPO и TNF-α в очаге повреждения толстой кишки при ЭК (Ме (Q1; Q3))

Показатели, ед./мм <sup>2</sup>	Группа I Интактные (n = 7)	Группа II ЭК			Группа III ЭК+VD3			Группа IV ЭК+5-АСК		
		вторые сутки (n = 7)	четвертые сутки (n = 7)	шестые сутки (n = 7)	вторые сутки (n = 7)	четвертые сутки (n = 7)	шестые сутки; (n = 7)	вторые сутки (n = 7)	четвертые сутки (n = 7)	шестые сутки; (n = 7)
MPO	16,28 (7,66;26,81)	1241,37 (967,04; 1486,59)*	938,69 (770,15; 1109,19)*	775,86 (766,28; 814,17)*	1053,64 (977,01; 1091,95)*	498,08 (478,92; 593,86)* #€	287,35 (268,19; 287,35)* #€€€	984,67 (773,94- 1112,83)*	555,55 (478,92- 574,71)* #&	249,04 (210,72- 249,04)* #&&
TNF-α	52,68 (44,06; 63,21)	1321,83 (919,54; 1475,09)*	1302,68 (1264,36; 1321,83)*	752,87 (703,06; 814,17)*	766,28 (670,49; 957,85)*	727,96 (727,97; 766,28)* #	210,72 (172,41; 229,88)* #€€€	766,28 (545,97- 967,43)*	402,29 (344,82- 440,61)* #&	191,57 (172,41- 191,57)* #&&

Примечание: \* – статистически значимые (p < 0,01) различия с группой I: # – с группой II, \$ – с группой III, € – с группой III на вторые сутки, €€ – с группой III на четвертые сутки, & – с группой IV на вторые сутки, && – с группой IV на четвертые сутки. ЭК – экспериментальный колит, VD3 – витамин D3, 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота.

статистически значимых различий на вторые, четвертые и шестые сутки наблюдения (табл. 1).

Сравнительный анализ морфологии очага повреждения при ЭК в условиях применения ректальных суппозиториях с витамином D3 и 5-АСК выявил на вторые сутки наблюдения

уменьшение диаметра язвенного дефекта и нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации (рис. 3). На четвертые сутки в условиях применения ректальных суппозиториях с витамином D3 в отличие от 5-АСК во всех препаратах поверхность язвенных дефектов укрыта многорядной

столбчатым эпителием (рис 4). На шестые сутки эксперимента в условиях применения ректальных суппозиториев с витамином D3 в отличие от 5-АСК во всех препаратах наблюдалась полная эпителизация язвенных дефектов, менее густая нейтрофильная инфильтрация, отсутствие гиперплазии лимфоидной ткани (рис. 5).

При применении ректальных суппозиториев с витамином D3 по сравнению с ректальными суппозиториями с 5-АСК на вторые сутки отмечено снижение количества ЛФ, увеличение количества ФБ; на четвертые сутки отмечено снижение количества ПЦ, увеличение количества ФБ; на шестые сутки увеличение количества ГЦ и ФБ (табл. 2).

При исследовании показателей иммуногистохимии в ткани кишки в условиях применения ректальных суппозиториев с витамином D3 по сравнению с ректальными суппозиториями с 5-АСК выявлено, что экспрессия МРО выше на шестые сутки, экспрессия TNF- $\alpha$  – на четвертые сутки (табл. 3).

Таким образом, ректальные суппозитории с витамином D3 продемонстрировали аналогичный эффект с 5-АСК в составе ректальных суппозиториев на клинико-морфологические параметры при ЭК на вторые, четвертые и шестые сутки, наблюдалась менее выраженная инфильтрация, отек, признаки заживления и репарации язвенных дефектов фиксировались раньше в группе с применением витамина D3. Интегральный параметр повреждения ткани кишки индекс TDI одинаково снижается на четвертые и шестые сутки ЭК и при применении витамина D3 и 5-АСК.

Протекторный эффект витамина D3 ограничивающий инфильтрацию и деструкцию ткани кишки, активирующий процессы репарации, был зафиксирован со вторых суток ЭК.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При ЭК фиксируются клинические признаки (снижение массы тела, появление жидкого стула с примесью крови) и морфологическая картина, характерные для ВЗК, что позволяет применять данную модель для дальнейшего изучения патогенеза и экспериментальной терапии ВЗК. Полагают, что оксазолон проявляет свойства гаптена, направляющего иммунный ответ преимущественно по Th2-зависимому пути, что сопровождается повышением секреции иммуноглобулинов (IgG, IgM) и цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и др.) в крови, приводит к накоплению в участке воспаления лейкоцитов, повреждению стенки кишки и расширению зоны вторичной альтерации [24, 25]. Источником АФК, инициирующих деструкцию липидов и белков, накопление продуктов ПОЛ в стенке толстой кишки являются преимущественно нейтрофилы, моноциты/макрофаги, инфильтрация которыми является характерным морфологическим признаком колита [26]. IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и др. провос-

палительные цитокины активируют миелопоэз, выход из костного мозга зрелых нейтрофилов и моноцитов, их миграцию в очаг воспаления [27, 28]. В образовании АФК могут участвовать эндотелиоциты, в том числе в связи с активацией eNOS, синтезом NO и пероксинитрита.

Снижение выраженности клинических проявлений, морфологических признаков повреждения в стенке толстого кишечника при ЭК на фоне применения ректальных суппозиториев с витамином D3 может быть обусловлено плейотропными эффектами витамина D3.

Полагаем, что полученные результаты связаны с несколькими механизмами действия витамина D3 при ЭК. Во-первых, иммуностропный эффект витамина D3 реализуется воздействием активного метаболита витамина D3 кальцитриола на пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, снижение содержания Th1, Th17 и увеличение – Treg за счет снижения синтеза IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , увеличение синтеза IL-10. Витамин D3 тормозит миграцию макрофагов и выделение ими IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, хемотаксис и накопление нейтрофилов [26]. Витамин D3 препятствует экспрессии на поверхности дендритных клеток TLR, CD40, CD80, CD83 и CD86, снижает секрецию ими IL-2 и IFN- $\gamma$ , увеличивает – синтез IL-10 [29]. Это ограничивает активность воспалительного процесса и альтерацию тканей в толстой кишке [30].

Во-вторых, антиоксидантный эффект витамина D3 обеспечивается напрямую через активацию транскрипционного фактора nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) – регулятора экспрессии антиоксидантных ферментов, индукцию синтеза антиоксидантных ферментов и антиоксидантную защиту энтероцитов в условиях оксидативного стресса [30]. Опосредованный антиоксидантный эффект витамина D3 связан с уменьшением инфильтрации очага повреждения клетками-продуцентами АФК: нейтрофилами и моноцитами/макрофагами в условиях восстановления кооперации иммунокомпетентных клеток.

В-третьих, витамин D3 ускоряет репарацию в очаге повреждения толстой кишки при ЭК. При взаимодействии со специфичными ядерными рецепторами эпителиоцитов толстой кишки (VDR) витамин D3 увеличивает экспрессию винкулина, зонулина, окклюдина, клаудина – белков, участвующих в формировании эпителиоцитов [31, 32]. Увеличение в очаге повреждения количества гистиоцитов и фибробластов свидетельствует об активности процессов репарации в стенке кишки. Кроме этого, ограничение сосудисто-экссудативных и лейкоцитарных реакций за счет противовоспалительного и антиоксидантного действия ускоряет репарацию в условиях применения витамина D3.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оксазолон-индуцированном ЭК на вторые, четвертые, шестые сутки зафиксированы клини-

ческие и лабораторные признаки ВЗК: повышается индекс активности болезни (максимум на шестые сутки), в очаге повреждения толстой кишки фиксируется язвенный дефект, увеличивается индекс повреждения тканей, содержание нейтрофилов (максимум на вторые сутки), лимфоцитов (максимум на шестые сутки), эозинофилов, плазмочитов, гистиоцитов, фибробластов, экспрессия МРО (максимум на вторые сутки) и TNF- $\alpha$  (максимум на вторые и четвертые сутки), увеличивается содержание первичных, вторичных, конечных продуктов окислительной деструкции липидов. Применение ректальных суппозитория с 1500 МЕ витамина D3 каждые 12 ч в течение шести суток при оксазолон-индуцированном ЭК уменьшает выраженность клинических проявлений, индекс активности болезни; снижает площадь язвенного дефекта и индекс повреждения тканей на четвертые и шестые сутки, снижает представительство в очаге повреждения нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и плазмочитов, увеличивает представительство гистиоцитов

и фибробластов на вторые, четвертые, шестые сутки; уменьшает экспрессию МРО и TNF- $\alpha$  на четвертые и шестые сутки. В очаге повреждения толстой кишки уменьшается содержание первичных, вторичных, конечных продуктов окислительной деструкции липидов на четвертые и шестые сутки. Выраженность клинических проявлений ЭК ослабевает по мере снижения индекса повреждения тканей, величины язвенного дефекта, содержания в очаге повреждения МРО и TNF- $\alpha$ , продуктов окислительной деструкции липидов. Эффект применения ректальных суппозитория с витамином D3 аналогичен 5-АСК при ЭК в отношении клинико-морфологических параметров при ЭК на вторые, четвертые и шестые сутки наблюдения, на содержание в ткани кишки МРО и TNF- $\alpha$  на шестые сутки наблюдения. Более выраженный эффект витамина D3 и 5-АСК зафиксирован на шестые сутки эксперимента, когда были зафиксированы максимальные клинико-морфологические показатели.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов А.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). Доказательная гастроэнтерология. 2020;9(2):66–73. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166>.
2. Wing Y.M., Zhao M., Siew Chien Ng., Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(3):380–389. <https://doi.org/10.1111/jgh.14872>.
3. Tohari A.M., Alhasani R.H., Biswas L. et al. Vitamin D Attenuates Oxidative Damage and Inflammation in Retinal Pigment Epithelial Cells. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(9). <https://doi.org/10.3390/antiox8090341>.
4. Kopecki Z., Yang G., Treloar S. et al. Flightless I exacerbation of inflammatory responses contributes to increased colonic damage in a mouse model of dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis. *Scientific Reports.* 2019;9:12792. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49129-6>.
5. Yokoyama Y., Kamikozuru K., Nakamura S. Granulomonocytapheresis as a cell-based therapy in an ulcerative colitis patient complicated by aminosalicilate-induced severe lymphocytopenia and pneumonia. *Cytotherapy.* 2016;18(9):1234–1236. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2016.05.016>.
6. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. с соавт. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология.* 2017;1(59):6–30.
7. Šimoliūnas E., Rinkūnaitė I., Bukelskienė Ž., Bukelskienė V. Bioavailability of Different Vitamin D Oral Supplements in Laboratory Animal Model. *Medicina.* 2019;55(6):265. <https://doi.org/10.3390/medicina55060265>.
8. Yamamoto E., Jørgensen T.N. Immunological effects of vitamin D and their relations to autoimmunity. *J of Autoimmunity.* 2019;100:7–16. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.03.002>.
9. Harrison S.R., Li D., Jeffery L.E. et al. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int.* 2020;106(1):58–75. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00577-2>.
10. Liu J., Wang W., Liu K. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with psoriasis susceptibility and the clinical response to calcipotriol in psoriatic patients. *Exp Dermatol.* 2020;29(12):1186–1190. <https://doi.org/10.1111/exd.14202>.
11. Del Pinto R., Ferri C., Cominelli F. Vitamin D Axis in Inflammatory Bowel Diseases: Role, Current Uses and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2360. <https://doi.org/10.3390/ijms18112360>.
12. Naderpoor N., Mousa A., Arango L.F.G. et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Faecal Microbiota: A Randomised Clinical Trial. *Nutrients.* 2019;11(12):2888. <https://doi.org/10.3390/nu11122888>.
13. Средство с витамином D3 для лечения язвенного колита в форме ректальных суппозитория: пат. 2709209 Рос. Федерация. № 2019115328; заявл. 20.05.2019; опубл. 17.12.2019. Бюл. № 35.
14. Осиков М.В., Бойко М.С., Симонян Е.В., Ушакова В.А. Иммунотропные эффекты витамина D3 в составе оригинальных ректальных суппозитория при экспериментальном язвенном колите. *Медицинская иммунология.* 2021;23(3):497–508. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IE0-2176>.
15. Осиков М.В., Бойко М.С., Симонян Е.В. Выраженность ответа острой фазы при экспериментальном язвенном колите в условиях применения витамина D3 в составе оригинальных ректальных суппозитория. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021;65(4):80–88. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.04.80-88>.
16. Osikov M.V., Boyko M.S., Fedosov A.A., Ilyinykh M.A. Effectiveness of Experimental Colitis Therapy with Original Vitamin D3 Rectal Suppositories. *International Journal of Biomedicine.* 2022;12(1):124–133. [https://doi.org/10.21103/Article12\(1\)\\_OA13](https://doi.org/10.21103/Article12(1)_OA13).
17. Осиков М.В., Симонян Е.В., Бойко М.С. с соавт. Влияние витамина D3 в составе оригинальных ректальных суппозитория на показатели окислительной модификации белков в толстом кишечнике при экспериментальном язвенном колите. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2020;170(11):563–568. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2020-170-11-563-568>.
18. Осиков М.В., Симонян Е.А., Бойко М.С. Влияние витамина D3 в составе ректальных суппозитория оригинального состава на показатели свободнорадикального окисления в слизистой оболочке толстой кишки в динамике экспери-

- ментального язвенного колита. Вестник уральской медицинской академической науки. 2020;17(1):42–52. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2020-17-1-42-52>.
19. Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей. URL: <https://base.garant.ru/70350564> (дата обращения: 22.09.2022).
20. Hoving J.C., Keeton R., Höft M.A. et al. IL-4 Receptor-Alpha Signalling of Intestinal Epithelial Cells, Smooth Muscle Cells, and Macrophages Plays a Redundant Role in Oxazolone Colitis. *Mediators Inflamm.* 2020;4361043. <https://doi.org/10.1155/2020/4361043>.
21. Осиков М.В., Симонян Е.В., Бакеева А.Е. с соавт. Экспериментальное моделирование и перспективные направления коррекции гомеостаза при воспалительных заболеваниях кишечника. *Аспирантский вестник Поволжья.* 2018;1-2:153–160. <https://doi.org/10.17816/2075-2354.2018.18.153-160>.
22. Kim J.J., Shajib M.S., Manocha M.M., Khan W.I. Investigating intestinal inflammation in DSS-induced model of IBD. *Journal of visualised experiments.* 2012;60:3678.
23. Yao J., Lu Y., Zhi M. et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate Crohn's disease in rats by modulating the expression of PPAR- $\gamma$ /NFAT. *Molecular medicine reports.* 2017;16(6):8315–8322. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7673>.
24. Larabi A., Barnich N., Nguyen H.T. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy.* 2020;16(1):38–51. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1635384>.
25. Lynch W.D., Hsu R. *Ulcerative Colitis.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282> (дата обращения: 22.09.2022).
26. Tian T., Wang Z., Zhang J. Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017;2017:4535194. <https://doi.org/10.1155/2017/4535194>.
27. De Schepper S., Stakenborg N., Matteoli G. et al. Muscularis macrophages: Key players in intestinal homeostasis and disease. *Cell Immunol.* 2018;330:142–150. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.12.009>.
28. Володченко А.М. Патогенетическое обоснование комбинированного применения эритропэтина и лазерного излучения при ишемии спинного мозга (экспериментальное исследование): дисс. ... канд. мед. наук. Омск, 2019. 191 с.
29. Murdaca G., Tonacci A., Negrini S. et al. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmunity Rev.* 2019;18(9):102350. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102350>.
30. Teixeira T.M., da Costa D.C., Resende A.C. et al. Activation of Nrf2-Antioxidant Signaling by 1,25-Dihydroxycholecalciferol Prevents Leptin-Induced Oxidative Stress and Inflammation in Human Endothelial Cells. *The Journal of Nutrition.* 2017;147(4):506–513. <https://doi.org/10.3945/jn.116.239475>.
31. Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020;12(7):2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>.
32. Fakhoury H.M.A., Kvietyts P.R., Al Kattan W. et al. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;200. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105663>. [consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_131573/](http://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_131573/)

**Сведения об авторах:**

М. В. Осиков – доктор медицинских наук, профессор;  
М. С. Бойко – ассистент кафедры;  
В. А. Ушакова – кандидат фармацевтических наук.

**Information about the authors**

M. V. Osikov – Doctor of Science (Medicine),  
Professor;  
M. S. Boyko – Department Assistant;  
V. A. Ushakova – Ph.D. in pharmacy.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза.** Эксперимент выполняли в соответствии с правилами гуманного отношения и выведения из опыта животных, изложенных в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

**Ethics approval.** The experiment was performed in accordance with the rules for the humane treatment and exhumation of animals set forth in Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

**Информированное согласие** не требуется.  
**Informed consent** is not required.

Статья поступила в редакцию 23.05.2022; одобрена после рецензирования 20.07.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 23.05.2022; approved after reviewing 20.07.2022; accepted for publication 26.09.2022.

## ВЛИЯНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ПРОГНОСТИЧЕСКУЮ ЦЕННОСТЬ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА (BNP) В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ТАХИКАРДИИ

Марина Чеславовна Матюкевич<sup>1</sup>, Виктор Александрович Снежицкий<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>1</sup> marinamat0305@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4890-2092>

<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>

### Аннотация

**Введение.** Мозговой натрийуретический пептид (BNP) является маркером стресса миокарда левого желудочка и широко применяется в клинической практике как прогностический маркер у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Обнаружена связь между повышенным уровнем BNP и развитием злокачественных желудочковых аритмий. Фибрилляция предсердий (ФП) способна самостоятельно повышать уровень BNP, влияя на его прогностическую ценность. **Цель исследования** – оценить прогностическую значимость BNP в отношении риска развития пароксизмальной желудочковой тахикардии (ПЖТ) у пациентов с СН со сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной или длительно персистирующей формой ФП. **Материалы и методы.** В исследование включены 92 пациента с постоянной или персистирующей формой ФП, СН с фракцией выброса левого желудочка < 50 %. Всем пациентам выполнена трансторакальная ЭхоКГ; 24-часовое мониторирование ЭКГ для оценки количественных показателей и характера желудочковой аритмии, определение уровня BNP методом иммуноферментного анализа в сыворотке венозной крови. **Результаты.** Для пациентов с СН, ФП и зарегистрированными ПЖТ в сравнении с пациентами с СН и ФП без ПЖТ характерны значимо более высокие уровни BNP (298,8 [149; 500,6] пг/мл против 152 [145,7; 335,4] пг/мл,  $p = 0,02$ ). В группе пациентов с СН и ФП обнаружена значимая положительная корреляционная связь между уровнем BNP и количеством ПЖТ за сутки ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ). Увеличение уровня BNP ассоциировано с увеличением риска развития ПЖТ ОШ = 3,71 [95 % ДИ от 1,2 до 13,1]. **Обсуждение.** BNP является перспективным биомаркером для улучшения стратификации риска внезапной сердечной смерти не только для пациентов с синусовым ритмом, но для пациентов с ФП. **Выводы.** BNP сохраняет свою прогностическую значимость в оценке риска развития ПЖТ у пациентов с СН и ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, BNP, желудочковая тахикардия

**Для цитирования:** Матюкевич М.Ч., Снежицкий В.А. Влияние фибрилляции предсердий на прогностическую ценность мозгового натрийуретического пептида (BNP) в оценке риска развития пароксизмальной желудочковой тахикардии. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):51-57. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-51-57>.

@ Матюкевич М.Ч., Снежицкий В.А.

@ Matsiukevich M.Ch., Snezhitskiy V.A.

**THE INFLUENCE OF ATRIAL FIBRILLATION ON THE PROGNOSTIC VALUE OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP) IN RISK ASSESMENT OF PAROXYSMAL VENTRICULAR TACHYCARDIA**Maryna Ch. Matsiukevich <sup>1</sup>, Victor A. Snezhitskiy <sup>2</sup><sup>1,2</sup> Grodno state medical university, Grodno, Belarus<sup>1</sup> [marinamat0305@gmail.com](mailto:marinamat0305@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-4890-2092><sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>**Abstract**

**Introduction.** Brain natriuretic peptide (BNP) as marker of higher left ventricular myocardial mechanical stress has a strong prognostic value in patients with heart failure (HF). Elevated BNP levels are associated with the of malignant ventricular arrhythmias. Atrial fibrillation (AF) is known to further elevate BNP levels and this can influence on BNP prognostic value. **The aim of the study** was to assess the predictive value of BNP in risk assessment of paroxysmal ventricular tachycardia (PVT) in patients with HF and AF. **Materials and methods.** Totally, 92 patients with sustained or persistent AF, HF with left ventricular ejection fraction < 50 %. All patients underwent transthoracic echocardiography; 24-hour ECG monitoring to assess the ventricular arrhythmia burden. BNP determination by enzyme immunoassay in venous blood serum. **Results.** Patients with HF, AF and PVT compared with patients with HF and AF without PVT have higher levels of BNP (298,8 [149; 500,6] pg/ml versus 152 [145,7; 335,4] pg/ml,  $p = 0,02$ ). There is a significant positive correlation between the level of BNP and the amount of PVT per 24 hours ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ). Increased BNP levels are associated with an increased risk of VPT, OR = 3,71 [95 % CI 1,2 to 13,1]. **Discussion.** BNP is a novel biomarker to improve risk stratification of sudden cardiac death not only for patients in sinus rhythm but for patients with AF. **Conclusions.** BNP has a predictive value in risk assessment of PVT in patients with HF and AF.

**Keywords:** atrial fibrillation, BNP, ventricular tachycardia

**For citation:**

Matsiukevich M.Ch., Snezhitskiy V.A. The influence of atrial fibrillation on the prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) in risk assesment of paroxysmal ventricular tachycardia. Ural medical journal. 2022;21(5):51-57. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-51-57>.

**ВВЕДЕНИЕ**

Пациенты с сердечной недостаточностью (СН) в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП) имеют значительно более высокий риск неблагоприятного исхода в сравнении с пациентами с СН и синусовым ритмом [1]. Критериями эффективности ведения пациентов с СН являются: снижение смертности, снижение случаев неплановой госпитализации и улучшение качества жизни пациентов.

Одной из ведущих причин смерти пациентов с СН является внезапная сердечная смерть (ВСС), встречаемость которой может достигать 50 % от всех случаев смерти у пациентов с СН [2]. Основной механизм развития ВСС в большинстве случаев – развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖА) [3, 4]. В настоящее время фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) это один из главных критериев отбора пациентов для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) с целью первичной профилактики ВСС [5].

Определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) является неотъемлемым компонентом диагностики СН [6]. Показатель BNP также обладает прогностической значимостью в отношении оценки риска ВСС [7, 8]. Повышение уровня BNP является маркером повышенного стресса миокарда левого желудочка (ЛЖ), что свидетельствует о запуске процессов нейрогуморальной активации. Хроническое течение заболевания

приводит к развитию структурного и электрофизиологического ремоделирования миокарда ЛЖ [9]. У пациентов с СН уровень BNP хорошо коррелирует со степенью тяжести СН, также хорошо известна взаимосвязь между повышенным уровнем BNP и риском прогрессирования СН [10, 11]. Однако большое количество факторов, не связанных с СН, также способны влиять на уровень BNP, в том числе и ФП [6]. Важно понимать влияние ФП на динамику и прогностическую значимость BNP у пациентов с СН со сниженной систолической функцией ЛЖ. Поэтому уточнение прогностической возможности BNP у таких пациентов является одним из важных научно-исследовательских направлений.

Цель работы – оценить прогностическую значимость BNP в отношении риска развития пароксизмальной желудочковой тахикардии (ПЖТ) у пациентов с СН со сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной или длительно персистирующей формой ФП.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование было включено 92 пациента с постоянной или персистирующей формой ФП, СН с ФВ ЛЖ < 50 %, с ишемической болезнью сердца (ИБС). Критерии включения: манифестация СН не менее 3 месяцев до момента включения в исследование. Диагноз ИБС верифицирован при

наличии  $\geq 50\%$  стеноза коронарной артерии по данным коронароангиографии. На момент включения в исследование все пациенты находились на оптимальной медикаментозной терапии. Критерии не включения: пароксизмальная форма ФП, острый инфаркт миокарда (ИМ) или менее 6 месяцев в анамнезе, прогрессирующая стенокардия напряжения, стеноз коронарной артерии  $> 95\%$ , острый миокардит, СН в стадии декомпенсации, структурные заболевания клапанов, оперированные клапанные пороки любой локализации, выраженная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 30$  мл/мин/м<sup>2</sup>), изменения уровня гормонов щитовидной железы и электролитные нарушения. Всем пациентам была выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с использованием стандартных ЭхоКГ позиций; 24-часовое мониторирование ЭКГ для оценки количественных показателей и характера ЖА. ПЖТ определен как 3 и более желудочковых комплекса, с частотой сердечных сокращений (ЧСС)  $> 100$  уд/мин, продолжительностью менее 30 сек, без нарушения гемодинамики. Функциональный класс NewYorkHeartAssociation (ФК NYHA) определялся с использованием теста с 6-минутной ходьбой, результаты пройденного расстояния интерпретировались с учетом наличия у пациентов ИБС. Определение уровня BNP проводилось методом иммуноферментного анализа в сыворотке венозной крови. Методика выполнялась согласно инструкции, предоставленной производителем (ожидаемые нормальные значения для BNP 0-35 пг/мл).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10 (StatSoftInc.) и RStudio (с вер-

сией языка R 4.1). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50). Сравнение уровней показателей между двумя группами при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни. Апостериорные попарные сравнения при помощи критерия Манна – Уитни с коррекцией р-значений по методу Бонферрони. Корреляционные связи описывались при помощи коэффициента ранговой корреляции р-Спирмена. Описательные статистики численных показателей представлены в виде Me [Lq; Uq], где Me – медиана, [Lq 25-й перцентиль; Uq 75-й перцентиль]. Качественные показатели в группах описывались при помощи абсолютной и относительной частот встречаемости (процента). Для оценки прогностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод логистической регрессии с построением ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

ПЖТ была зарегистрирована у 48 пациентов (52,2 %) I группы и у 44 пациентов (47,8 %) II группы без ПЖТ. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту и основным факторам сердечно-сосудистого риска, таким как наличие дислипидемии, увеличение индекса массы тела, снижение скорости клубочковой фильтрации (табл. 1). В I группе в сравнении со II группой количество пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ ( $\leq 40\%$ ) значительно не различалось: 22 (45,8 %) против 12 (27,3 %) соответ-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Показатели	Группа I (n = 48)	Группа II (n = 44)	P
Возраст, лет	62,5 [55; 66]	58,5 [52; 64]	-
Мужской пол, n (%)	43 (89,6)	34 (77,2)	-
Курение, n (%)	32 (70,8)	27 (61,3)	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,7 [29; 34,6]	30,9 [26,8; 35,3]	-
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	60,5 [49; 69]	65,5 [50,5; 72,5]	-
Дислипидемия, n (%)	26 (54,2)	23 (52,3)	-
Продолжительность ФП, мес.	23 [12; 60]	18 [11; 38]	-
Перенесенный ИМ, n (%)	18 (37,5)	11 (25)	-
СНснФВ ЛЖ ( $\leq 40\%$ )	21 (43,75)	16 (36,4)	-
СН (NYHA), n (%) ФК I	0 (0)	4 (9,1)	-
СН (NYHA), n (%) ФК II	26 (54,2)	25 (56,8)	-
СН (NYHA), n (%) ФК III	24 (50)	12 (27,3)	0,04
АГ, n (%)	43 (89,6)	37 (84,1)	-
СД 2 тип, n (%)	13 (27)	8 (18,2)	-

Примечание: данные представлены в виде Me [Lq; Uq], где Me – медиана, [Lq 25-й перцентиль; Uq 75-й перцентиль], ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП), ИМ – инфаркт миокарда, СНснФВ ЛЖ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ФК NYHA – функциональный класс New York Heart Association.

Характеристика медикаментозной терапии

Препараты	Количество пациентов, получающих медикаментозную терапию				P
	Группа I (n = 48)		Группа II (n = 44)		
	абс.	%	абс.	%	
БАБ	46	95,8	44	100	-
Амиодарон	22	45,8	15	34,1	-
иАПФ	24	50	24	54,5	-
БРА	14	29,2	13	29,5	-
АРНИ	10	20,8	7	15,9	-
Статины	45	93,75	38	86,4	-

Примечание: БАБ – бета-адреноблокаторы, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор.

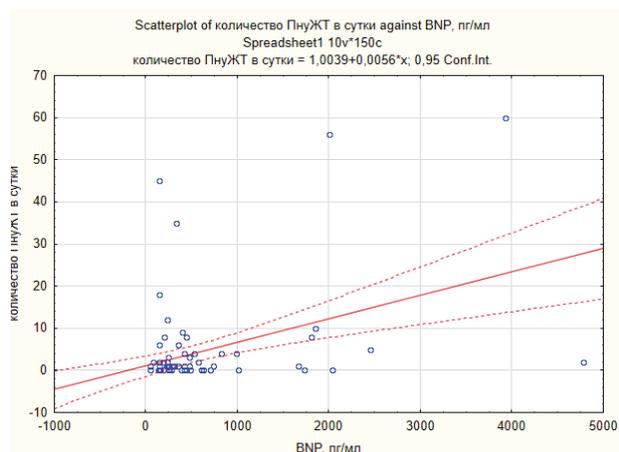


Рис. 1. Корреляционная связь между уровнем BNP (пг/мл) и количеством ПЖТ за сутки у пациентов с СН и ФП ( $\rho = 0,26$ ;  $p < 0,05$ )

ственно,  $p = 0,1$ . Среди пациентов I группы чаще встречались клинические проявления СН в виде ФК III NYHA в сравнении с пациентами II группы: 24 (50 %) против 12 (27,3 %) соответственно;  $p = 0,04$  (табл. 1).

На момент включения в исследование 56 пациентов (60,9 %) имели постоянную форму ФП с тактикой контроля ЧСС и 36 (39,1 %) – персистирующую форму ФП, которым впоследствии была выполнена электроимпульсная терапия, 20 пациентов (21,7 %) имели нормосистолический вариант и 78 (78,3 %) имели тахисистолический вариант ФП. Основной группой антиаритмических препаратов (ААП) для контроля ЧСС были бета-адреноблокаторы. Группы пациентов были сопоставимы по структуре получаемой медикаментозной терапии (табл. 2). Для пациентов с СН, ФП и ПЖТ характерны более высокие показатели средней ЧСС за сутки в сравнении с пациентами без ПЖТ (89 [76; 100] уд/мин против 80 [66; 97] уд/мин, соответственно;  $p = 0,03$ ), а также большее количество зарегистрированных за сутки парных желудочковых экстрасистол (79 [23; 253] против 26 [17; 32] соответственно;  $p = 0,01$ ). Для пациентов I группы в сравнении с пациентами II группы характерны больший конечно-диастолический объем ЛЖ (194 [168,5; 223,5] мл против 172 [145,5; 194] мл соответ-

Таблица 3  
Характеристики прогностической модели логистической регрессии для прогнозирования развития ПЖТ

	z	p	Se, %	Sp, %	AUC (95 % ДИ)	p-cutoff	ОШ (95 % ДИ)
log10 (BNP)	2,187	0,03	70,8	56,8	0,64 (0,52; 0,75)	0,469	3,71 (1,2–13,1)

Примечание: z – z-значение регрессионного коэффициента, p – уровень статистической значимости, Se – чувствительность, Sp – специфичность, AUC – площадь под ROC-кривой, p-cutoff – пороговое значение вероятности, ОШ – отношение шансов, 95 % ДИ – нижняя и верхняя граница 95 % доверительного интервала.

ственно;  $p = 0,01$ ), больший конечно-систолический объем ЛЖ (116,5 [97,5; 146] мл против 101 [83; 124] мл соответственно;  $p = 0,002$ ), отмечена тенденция к более низкой ФВ ЛЖ, но различия не достигли уровня статистической значимости (39,5 [33,5; 46] % против 41 [39; 46] % соответственно;  $p = 0,1$ ). Для пациентов с СН, ФП и зарегистрированными ПЖТ в сравнении с пациентами с СН и ФП без ПЖТ характерны значимо более высокие уровни BNP (298,8 [149; 500,6] пг/мл против 152 [145,7; 335,4] пг/мл;  $p = 0,02$ ). Обнаружена значимая положительная корреляционная связь между уровнем BNP и количеством ПЖТ за сутки (рис. 1).

Была построена модель логистической регрессии, в которой предиктором являлся десятичный логарифм показателя BNP. Повышение уровня BNP ассоциировано с увеличением риска развития ПЖТ, ОШ = 3,71 [95 % ДИ от 1,2 до 13,1], характеристики полученной ROC-кривой представлены в табл. 3.

## ОБСУЖДЕНИЕ

BNP и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – это сердечные гормоны, которые секретируются в соотношении 1 : 1 кардиомиоцитами ЛЖ в ответ на механический стресс и нарушение гемодинамики. BNP является общепризнанным маркером не только

структурной, но и функциональной патологии миокарда ЛЖ, известно также, что этот маркер чувствителен к повышению ЧСС и нарушениям ритма [8]. Его связь с ЖА и ВСС была изучена рядом клинических испытаний. В исследовании Y. Minami и соавт. [12] повышение уровня BNP является предиктором ВСС и/или развитием потенциально летальных ЖА, он определен перспективным биомаркером для

улучшения методов стратификации риска ВСС. Однако некоторые сопутствующие состояния, такие как возраст, ИБС, почечная недостаточность и ФП способны оказывать влияние на уровень BNP. При этом разные состояния могут иметь разнонаправленное влияние. ФП в этом отношении имеет особое значение, т. к. является широко ассоциированным состоянием у пациентов с СН независимо от ФВ ЛЖ [13, 14]. Прогрессирование ФП сопровождается схожей клинической картиной, как и при прогрессировании СН. Следовательно, в некоторых случаях затруднительно интерпретировать повышение BNP в оценке прогноза среди пациентов с СН и ФП, т. к. оно может не только отражать процессы структурного или функционального ремоделирования миокарда ЛЖ, но и быть следствием выраженных гемодинамических нарушений в момент эпизода ФП. Это продемонстрировано в исследовании A. Morello с соавт. [15], в которое были включены 599 пациентов, обратившиеся за неотложной медицинской помощью с острым приступом одышки. При этом было выявлено, что у пациентов без острой СН, но с выявленной ФП, средний уровень NT-proBNP был значимо выше в сравнении с пациентами с синусовым ритмом (2814 пг/мл против 294 пг/мл;  $p < 0,0001$ ). Таким образом, диагностическая значимость BNP и NT-proBNP при острой СН снижается, и рекомендуется использовать более высокие пороговые уровни для диагностики острой СН [16].

Бессимптомные ПЖТ – частый вид аритмии как в общей популяции, так и среди пациентов со структурной патологией сердца, при которой они ассоциированы с наиболее неблагоприятным прогнозом [18]. В исследовании O. Galante с соавт. [19] установлено, что высокий уровень

BNP выступает не только предиктором злокачественных ЖА у пациентов с СН, но и наоборот – низкий уровень BNP идентифицирует группу низкого риска развития опасных ЖА и ВСС. Эти данные могут быть полезны для снижения случаев неоправданной первичной профилактики ВСС при помощи ИКД, несомненно, данный вопрос требует дальнейшего подтверждения.

В представленном исследовании среди пациентов с СН со сниженной систолической функцией ЛЖ в сочетании с постоянной или длительно персистирующей формой ФП значимо более высокий уровень BNP определен у пациентов с зарегистрированными ПЖТ в сравнении с пациентами без ПЖТ. Это можно было бы объяснить наличием самой ЖА и увеличением гемодинамической нагрузки на ЛЖ, но т. к. ПЖТ являлись неустойчивыми и бессимптомными, данная взаимосвязь маловероятна.

Согласно проведенному анализу повышенный уровень BNP обладает прогностической значимостью в оценке риска развития ПЖТ среди пациентов с СН со сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной или длительно персистирующей формой ФП.

Нам не встретились работы, в которых изучался вопрос прогностической ценности BNP в отношении риска развития ПЖТ среди пациентов с СН и постоянной формой ФП.

Учитывая прогрессивный рост заболеваемости и смертности пациентов с СН и ФП, увеличивающаяся вместе с этим экономическая нагрузка на систему здравоохранения, крайне важен поиск релевантных и практически значимых предикторов неблагоприятного исхода и ВСС в данной группе пациентов.

## ВЫВОДЫ

Мозговой натрийуретический пептид сохраняет свою прогностическую значимость в оценке риска развития пароксизмальной желудочковой тахикардии у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией левого желудочка в сочетании с постоянной или длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганева Н.П., Доцицин В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лиля А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>.
2. Козырев О.А., Базина И.Б., Зубков С.К., Литвинова И.А., Левина Ю.В., Загубная Е.С., Кирсова М.П. Кардиоренальный синдром у больных с острым инфарктом миокарда. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019;7(4): 7–13. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-14001.
3. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине / под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. Р.Г. Оганова. В 4 т. Т. 4: главы 61–89. М.: Логосфера, 2015. 808 с.: Перевод изд. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Peter Libby [et al.], 8th ed. ISBN 978-5-98657-048-8.
4. Давыдов В.В., Арехина Е.Л. Причины развития и прогрессирования кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности. Методы профилактики. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4160. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4160.
5. Пырикова Н.В., Осипова И.В., Мозгунов Н.А. Оценка гемодинамических параметров у больных, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. РМЖ. 2021;1:5–9.

6. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 544 с. [Belyalov F.I. Treatment of diseases in conditions of comorbidity. Moscow: GEOTARMedia, 2016. 544 p. (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.n431.
7. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):64. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
8. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н. Оценка влияния внебольничной пневмонии на краткосрочный и долгосрочный прогноз у больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2016;88(9):17-22. DOI:10.17116/terarkh201688917-22.
9. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5): 12-21. DOI:10.18565/cardio.2015.5.12-21.
10. Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П., Котовская Ю.В., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Рунина Н.К. [и др.]. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. Кардиология. 2018;(12S):42-72.
11. Резник Е. В., Селиванов А.И., Луценко А.Р., Гаранина Л.К., Голухов Г.Н. Современные подходы к ведению больных с гиперкалиемией. Архивъ внутренней медицины. 2022;1(63).
12. Рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021 г. Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2022;1(28).
13. Чернявина А. И., Козиолова Н. А. Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от состояния фильтрационной функции почек у больных неосложненной гипертонической болезнью. РКЖ. 2022;2.
14. Драпкина О. М., Самородская И. В., Чернявская Т. К., Какорина Е. П. Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти. КВТиП. 2021;7.
15. Александрия Л.Г., Казанцева Т.А., Моисеев В.С. Анемия при хронических заболеваниях: фактор сердечно-сосудистого риска при хронической сердечной недостаточности и нефропатиях. Клиническая фармакология и терапия. 2007;16(4):11-14.
16. Смирнова М.П., Чижов П.А. Показатели феррокинетики и параметры эхокардиоскопии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом II типа. Евразийский кардиологический журнал. 2019;S1:278.
17. Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Особенности течения и современной диагностики хронической сердечной недостаточности на фоне коморбидных ассоциаций. Якутский медицинский журнал. 2019;4(68):96-98. DOI: 10.25789/УМЖ.2019.68.27.
18. Жерко О.М., Шкробнева Э.И. Новая балльная шкала оценки риска установления хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Медицинская визуализация. 2021;25(3):83-96. DOI: 10.24835/1607-0763-939.
19. Осетрова Н.Б., Кублик Е.С., Минеева Е.С. Кардиоренальный синдром у больных с сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью. Сибирское медицинское обозрение. 2020;1(121):45-54. DOI 10.20333/2500136-2020-1-45-54.
20. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Подусов А.С. [и др.]. Оценка коморбидности у больных с хроническим кардиоренальным синдромом. Нефрология. 2019;23(S):26-27.
21. American Diabetes Association: Standarts of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 26 (Suppl 1):33-50, 2003.
22. Levin A. Therapy for Anemia in Chronic Kidney Disease - New Interventions and New Questions. N Engl J Med. 2021 Apr 29;384(17):1657-1658. DOI: 10.1056/NEJMe2103937. PMID: 33913643.
23. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. Front Med (Lausanne). 2021 Mar 26;8:642296. DOI: 10.3389/fmed.2021.642296. PMID: 33842503; PMCID: PMC8032930.
24. Cherney DZI, Repetto E, Wheeler DC, Arnold SV, MacLachlan S, Hunt PR, Chen H, Vora J, Kosiborod M. Impact of Cardio-Renal-Metabolic Comorbidities on Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. Am J Nephrol. 2020;51(1):74-82. DOI: 10.1159/000504558. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31812955.

**Сведения об авторах:**

М. Ч. Матюкевич – аспирант;  
В. А. Снежицкий – член-корреспондент НАН Беларуси,  
доктор медицинских наук, профессор.

**Information about the authors**

M. Ch. Matsiukevich – Postgraduate Student;  
V. A. Snezhitskiy – Corresponding Member of  
the National Academy of Sciences of Belarus,  
Doctor of Science (Medicine), Professor.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза.** Исследование соответствует Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом, протокол № 1 от 26.01.2021.

**Ethics approval** The study complies with the Declaration of Helsinki and is approved by the local ethics committee, protocol No. 1 of January 26, 2021.

**Информированное согласие.** подписали все участники исследования.

**Informed consent was signed by all study participants.**

Статья поступила в редакцию 16.06.2022; одобрена после рецензирования 12.07.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 16.06.2022; approved after reviewing 12.07.2022; accepted for publication 26.09.2022.

## ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯРНОГО ПРИЕМА СТАТИНОВ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД COVID-19 И В ТЕЧЕНИЕ ТРЕХ МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ИЗ ИНФЕКЦИОННОГО ГОСПИТАЛЯ

### ЧАСТЬ 1. АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ В ПЕРИОД ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Екатерина Сергеевна Клячина<sup>1</sup>, Ольга Георгиевна Смоленская<sup>2</sup>,  
Андрей Геннадьевич Макарович<sup>3</sup>, Светлана Сергеевна Веденская<sup>4</sup>

<sup>1-4</sup>Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>1</sup>katrina.s.sharm@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>

<sup>2</sup>o.smolenskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>

<sup>3</sup>makar-e343@mail.ru

<sup>4</sup>svedenskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>

#### Аннотация

**Введение.** Статины обладают большим количеством плеiotропных эффектов, благодаря которым могут быть эффективными при кардиоваскулярных осложнениях COVID-19. **Цель исследования** – оценить взаимосвязь регулярного приема статинов с летальным исходом и развитием новых сердечно-сосудистых событий у пациентов, имеющих сердечно-сосудистую патологию в острый период COVID-19.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование пациентов с диагнозом COVID-19, имеющих в анамнезе (до COVID-19) сердечно-сосудистые патологии, при которых показан регулярный прием гиполипидемических препаратов. В исследование был включен 131 больной: 54 (41,22 %) человека с летальным исходом в стационаре; 77 (58,78 %) пациентов, выписанных из инфекционного госпиталя. **Результаты.** За период госпитализации у пациентов с летальным исходом задокументировано 9 (16,67 %) сердечно-сосудистых событий, чаще у пациентов, не принимающих статины,  $p = 0,399$ . Шанс летального исхода среди госпитализированных пациентов с COVID-19, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, ниже в 2,62 раза у принимающих статины в сравнении с пациентами, не использующими эти препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 0,381; 95 % ДИ: 0,17–0,84), различия статистически значимы ( $p = 0,015$ ). **Обсуждение.** Благоприятный эффект длительного приема статинов, наблюдаемый в остром периоде COVID-19, вероятно, обусловлен их дополнительными защитными эффектами: противовоспалительным, антитромботическим, иммуномодулирующим и уменьшающим эндотелиальную дисфункцию. **Заключение.** Среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, госпитализированных по поводу COVID-19, только треть принимает необходимую гиполипидемическую терапию. Прием статинов до поступления в стационар и во время лечения достоверно снижает летальные исходы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

**Ключевые слова:** COVID-19, осложнения COVID-19, статины

**Для цитирования:** Клячина Е.С., Смоленская О.Г., Макарович А.Г., Веденская С.С. Влияние регулярного приема статинов на развитие сердечно-сосудистых событий в острый период COVID-19 и в течение трех месяцев после выписки из инфекционного госпиталя. Часть 1. Анализ пациентов с летальным исходом в период госпитализации. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):58-66. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-58-66>.

@ Клячина Е.С., Смоленская О.Г., Макарович А.Г., Веденская С.С.

@ Klyachina E.S., Smolenskaya O.G., Makarochkin A.G., Vedenskaya S.S.

**EFFECT OF REGULAR STATIN INTAKE ON THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN THE ACUTE PERIOD OF COVID-19 AND WITHIN THREE MONTHS AFTER DISCHARGE FROM THE INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL****PART 1. ANALYSIS OF PATIENTS WITH FATAL OUTCOME DURING HOSPITALIZATION**Ekaterina S. Klyachina<sup>1</sup>, Olga G. Smolenskaya<sup>2</sup>, Andrej G. Makarochkin<sup>3</sup>, Svetlana S. Vedenskaya<sup>4</sup><sup>1-4</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia<sup>1</sup> *katrina.s.sharm@gmail.com*, <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571><sup>2</sup> *o.smolenskaya@mail.ru*, <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651><sup>3</sup> *makar-e343@mail.ru*<sup>4</sup> *svedenskaya@gmail.com*, <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>**Abstract**

**Introduction.** Statins have a large number of pleiotropic effects, due to which they can be effective in cardiovascular complications of COVID-19. **The aim of the study** was to evaluate the relationship of regular statin intake with death and the development of new cardiovascular events in patients with cardiovascular pathology in the acute period of COVID-19. **Materials and methods.** A retrospective cohort study of patients diagnosed with COVID-19 with a history (before COVID-19) of cardiovascular pathologies, in which regular intake of lipid-lowering drugs is indicated, was conducted. **Results.** The study included 131 patients: 54 (41,22 %) people with a fatal outcome in the hospital; 77 (58,78 %) patients discharged from the infectious diseases hospital. During the period of hospitalization, 9 (16,67 %) cardiovascular events were documented in patients with a fatal outcome, more often in patients not taking statins,  $p = 0,399$ . The chance of death among hospitalized patients with COVID-19 with concomitant cardiovascular pathology is 2,62 times lower in patients taking statins, compared with patients who do not use these drugs for the treatment of cardiovascular diseases (OR 0,381; 95 % CI: 0,17–0,84), the differences are statistically significant ( $p = 0,015$ ). **Discussion.** The beneficial effect of long-term statin intake observed in the acute period of COVID-19 is probably due to their additional protective effects: anti-inflammatory, antithrombotic, immunomodulatory and reducing endothelial dysfunction. **Conclusions.** Among patients with cardiovascular diseases hospitalized for COVID-19, only 1/3 takes the necessary lipid-lowering therapy. The use of statins before admission to the hospital and during treatment significantly reduces deaths in patients with cardiovascular pathology.

**Keywords:** COVID-19, complications COVID-19, statins**For citation:**Klyachina E.S., Smolenskaya O.G., Makarochkin A.G., Vedenskaya S.S. Effect of regular statin intake on the development of cardiovascular events in the acute period of COVID-19 and within three months after discharge from the infectious diseases hospital. Part 1. Analysis of patients with fatal outcome during hospitalization. Ural medical journal. 2022;21(5):58-66. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-58-66>**ВВЕДЕНИЕ**

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются самой распространенной сопутствующей патологией у пациентов, госпитализированных в период пандемии COVID-19 [1–3]. Заболевания ССС чаще наблюдаются у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 в сравнении с пациентами, имеющими легкое и среднетяжелое течение [4]. По данным метаанализа S. Веа с соавт. артериальная гипертензия, сахарный диабет и другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) значительно ухудшают прогноз пациентов с COVID-19 [5]. При этом уровень летальных исходов среди людей, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, по данным Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний значительно возрос среди пациентов с ССЗ – до 10,5 % по сравнению с общей популяцией больных, – 2,3 % [6].

Учитывая вышеописанные данные, у пациентов с COVID-19 большое значение имеет проведе-

ние в полном объеме лечения, направленного на стабилизацию ССЗ.

Ингибиторы ГМГКоА-редуктазы (статины) хорошо зарекомендовали себя при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий и смертности [7, 8]. Статины в основном используются для снижения синтеза эндогенного холестерина за счет ингибирования 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А редуктазы. Кроме того, отличительной особенностью препаратов этой группы является наличие большого количества нелипидных, плейотропных эффектов [9, 10].

В последние годы статины активно изучались при лечении вирусных инфекций. По результатам некоторых исследований была отмечена связь статинов со значительным снижением смертности от гриппа, вируса Эбола, MERS-CoV [11–13].

В настоящее время имеются данные о благоприятном влиянии статинов среди пациентов в

Сопутствующие ССЗ у пациентов с летальным исходом COVID-19 и выписанных из стационара

Нозология	Пациенты с летальным исходом, n = 54		Пациенты, выписанные из стационара, n = 77		p
	абс.	%	абс.	%	
Гипертоническая болезнь	51	94,44	75	97,4	0,385
ХИБС	24	44,44	27	36,49	0,364
Перенесенный инфаркт миокарда	17	31,48	23	31,08	0,962
ХСН	30	55,56	41	63,51	0,987
Фибрилляция предсердий	3	24,07	17	22,97	0,938
Ишемическое ОНМК в анамнезе	13	24,07	19	24,67	0,974
Ожирение	22	40,74	29	39,19	0,793
Сахарный диабет 2-го типа	27	50	26	35,14	0,092

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

остром периоде COVID-19. По данным одного крупного когортного наблюдательного исследования (включавшего 13 981 больного), среди госпитализированных пациентов с COVID-19, принимающих статины, было показано снижение внутрибольничной смертности и смертности через 28 дней от начала госпитализации [14]. Во многих исследованиях роль статинов изучена в общей популяции больных с COVID-19 [14, 15]. Особенностью нашего анализа является изучение влияния статинов на смертность пациентов, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию (ССП).

Цель исследования – оценить взаимосвязь регулярного приема статинов с летальным исходом и развитием новых сердечно-сосудистых событий у пациентов, имеющих сердечно-сосудистую патологию в острый период COVID-19.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование пациентов с диагнозом COVID-19, имеющих в анамнезе (до COVID-19) СПП, при которых показан регулярный прием гипохолестеремических препаратов. Общая группа пациентов была разделена на две подгруппы: пациенты с летальным исходом в стационаре и пациенты, выписанные из инфекционного госпиталя.

Критерии включения: больные, госпитализированные в инфекционный госпиталь, развернутый на базе ЦГКБ № 1 Екатеринбурга в период с июня по август 2020 г. и с октября 2020 г. по январь 2021 г., с подтвержденным диагнозом COVID-19 средне-тяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения; возраст старше 18 лет; наличие в анамнезе (до госпитализации по поводу COVID-19) одного или нескольких сопутствующих ССЗ, зарегистрированных документально, при которых показан регулярный прием гипохолестеремических препаратов: хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), артериальная гипертензия (АГ), ишемический инсульт.

Критерии исключения: пациенты моложе 18 лет; повышенная чувствительность к любым

компонентам препаратов из группы статинов; заболевания печени в активной стадии; цирроз печени любой этиологии; повышение активности печеночных трансаминаз неясного генеза более чем в три раза по сравнению с ВГН; заболевания скелетных мышц; беременность или период грудного вскармливания; дефицит лактазы; пациенты, имеющие в анамнезе ОНМК по геморрагическому типу.

Диагноз COVID-19 был подтвержден на основании результатов лабораторной диагностики (ПЦР-тест), инструментальной диагностики (КТ органов грудной клетки) и клинической картины.

Проведен анализ 484 историй болезни. Из них летальным исходом заболевание закончилось в 97 случаях (20,04 %). Выписано из стационара 387 больных (79,96 %). В группе пациентов с летальным исходом в острый период COVID-19 критериям включения соответствовали 54 (55,67 %) пациента, 43 (44,33 %) человека не соответствовали и не были включены в исследование. Из выписанных пациентов критериям включения соответствовали 77 (19,9 %) человек, у 310 (80,1 %) больных не было СПП, при которой показана регулярная гипохолестеремическая терапия, в связи с чем они не были включены в исследование. Из группы с летальным исходом ( $n = 54$ ) только 12 (22,22 %) пациентов регулярно принимали статины. Среди выписанных больных регулярный прием статинов отмечен почти в два раза чаще, у 33 (42,85 %) человек из 77.

### Статистический анализ

Обработку данных проводили в статистической программе IBM SPSS Statistics 26 версии. Были использованы стандартные методы описательной статистики: поведена проверка количественных данных на нормальность распределения (критерий Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова), при нормальном распределении данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения, для ненормально распределенных – в виде медианы и 25/75 процентилей, для категориальных переменных определены доли. Сравнительный анализ категориальных переменных выпол-

Характеристика пациентов с летальным исходом в стационаре

Характеристики пациентов		Подгруппа 1 (n = 12)	Подгруппа 2 (n = 42)	p
Возраст (полных лет)		76,92 ± 9,44	75 [68–84]	0,992
мужчины	абс.	4	26	0,105
	%	33,33	61,9	
женщины	абс.	8	16	0,105
	%	66,67	38,1	
средняя степень тяжести COVID-19 при поступлении	абс.	9	28	0,732
	%	75	66,67	
тяжелая степень COVID-19 при поступлении	абс.	3	11	1,0
	%	25	26,19	
крайне тяжелое течение COVID-19 при поступлении	абс.	0	3	1,0
	%	0	7,14	
Лабораторные показатели пациентов при поступлении в инфекционный госпиталь				
СРБ, мг/л		131,03 ± 89,69	111,1 [78,7–161,2]	0,86
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л		181,17 ± 86,8	178 [116–255]	0,71
ПТИ, %		84,55 [63,1–92]	90 [75–97,8]	0,076
МНО		1,19 [1,05–1,58]	1,18 ± 0,18	0,17
АЧТВ, сек.		35,53 ± 11,87	30,2 [25,85–39]	0,918
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л		7,85 [5,75–11,65]	6,9 [5,2–9,9]	0,484

\* различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

нен с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, в случае если он не мог быть применен из-за небольших значений – с помощью точного критерия Фишера, также определено ОШ с 95 % ДИ. Сравнительный анализ количественных показателей проведен при помощи U-критерия Манна – Уитни. Анализ выживаемости осуществлялся методом Каплана – Мейера.

Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Встречаемость отдельных нозологических форм ССП у больных с летальным исходом COVID-19 и благополучно выписавшихся из стационара достоверно не отличалась (табл. 1).

Пациенты с летальным исходом для последующего анализа были разделены на две подгруппы: подгруппа 1 – пациенты, принимающие статины (n = 12; 22,22 %), подгруппа 2 – пациенты, не принимающие статины (n = 42; 77,78 %) (табл. 2).

При их сравнении достоверных различий по полу и возрасту выявлено не было. Основные лабораторные показатели и степень тяжести состояния у пациентов при поступлении в инфекционный госпиталь также статистически значимо не отличались.

Все больные с летальным исходом, находясь в стационаре, получали различные сердечно-сосудистые лекарственные препараты ( $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы РААС, антиагреганты, калийсберегающие и петлевые диуретики, блокаторы кальцие-

вых каналов, сердечные гликозиды) в соответствии со стандартами лечения. Но большинство из них (42 человека, 77,78 %) не принимали статины.

В соответствии с клиническими стандартами 2020 г. для лечения пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и профилактики осложнений больные использовали антикоагулянты в виде низкомолекулярных гепаринов, гидроксихлорохин, антибактериальные препараты и глюкокортикостероиды.

Статистически значимых отличий при сравнении использования антибактериальных препаратов в двух подгруппах не получено, однако необходимость назначения антибактериальной терапии у больных, которые не получали статины, оказалась в 1,49 раза выше, чем на фоне приема статинов (10 препаратов у 12 больных и 52 препарата у 42 больных). Это может быть связано с менее благоприятным течением инфекции у больных, которым в комплексное лечение не включались статины. Тоцилизумаб и барицитиниб, с целью купирования цитокинового шторма, были назначены только пациентам, не принимающим статины (n = 3; 7,14 %).

Результаты анализа частоты приема статинов при различных нозологических формах заболеваний сердечно-сосудистой системы представлены в табл. 3.

Гипертоническая болезнь диагностирована у 51 (94,44 %) человека в этой группе больных. Из них только 12 (23,53 %) человек принимали статины до поступления в стационар и во время лечения в стационаре, а остальные 39 человек (76,47 %) не ис-

Использование статинов при наличии ССЗ в группе пациентов с летальным исходом

Сопутствующая патология		Подгруппа 1 (n = 12)	Подгруппа 2 (n = 42)	p
Гипертоническая болезнь	абс.	51		1,0
	%	94,44		
	абс.	12	39	
	%	23,53	76,47	
ХИБС	абс.	24		0,748
	%	44,44		
	абс.	6	18	
	%	25	75	
Перенесенный инфаркт миокарда	абс.	17		1,0
	%	31,48		
	абс.	4	13	
	%	23,53	76,47	
Хроническая сердечная недостаточность	абс.	30		0,515
	%	55,56		
	абс.	8	22	
	%	26,67	73,33	
Фибрилляция предсердий	абс.	13		1,0
	%	24,07		
	абс.	3	10	
	%	23,08	76,92	
Ишемическое ОНМК	абс.	13		0,453
	%	24,07		
	абс.	4	9	
	%	30,77	69,23	
Ожирение	абс.	22		1,00
	%	40,74		
	абс.	5	17	
	%	22,73	77,27	
Сахарный диабет 2-го типа	абс.	27		0,745
	%	50		
	абс.	7	20	
	%	25,93	74,07	

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

пользовали эти препараты в лечении ССП. Наличие ХИБС было установлено у меньшего количества больных этой группы ( $n = 24$ ; 44,44 %), но соотношение принимавших и не принимавших статины было точно таким же, 1 : 3. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 17 (31,48 %) больных, получали необходимое лечение статинами только 4 человека (23,52 %). Фибрилляция предсердий при жизни была установлена у 13 (24,07 %) пациентов, у 3 (23,08 %) из них в комплексной терапии присутствовали статины. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе было у 13 (24,07 %) больных, и при этой патологии лишь треть из них получала статины ( $n = 4$ , 30,77 %). Использование статинов при хронической сердечной недостаточности (ХСН) не доказало таких блестящих результатов, как при ИБС и ОИМ, но когда ХСН

связана с наличием ИБС, применение их приводит к дополнительному снижению смертности и показано в этой группе больных [16]. Среди пациентов, у которых заболевание COVID-19 закончилось летальным исходом, было 30 человек с клиническими проявлениями ХСН, только 8 из них (26,67 %) использовали в лечении статины, а 22 (73,33 %) человека не принимали их (табл. 3).

Мы включили в анализ еще два патологических сопутствующих процесса (ожирение и сахарный диабет 2 типа), которые часто встречаются у больных ССЗ и, как установлено многими авторами [17, 18], утяжеляют течение ковидной инфекции. Среди пациентов, которые лечились в нашем ковидном госпитале, 5 больных (22,73 %) из имеющих ожирение и 7 больных



Рис. 1. Соотношение больных принимавших и не принимавших статины при различной сердечно-сосудистой патологии, среди пациентов с летальным исходом

(25,93 %) с сахарным диабетом 2 типа до госпитализации и во время пребывания в стационаре получали статинотерапию.

Основной причиной летального исхода больных была ковидная пневмония с тяжелой дыхательной недостаточностью. Кроме этого, за период госпитализации у пациентов с летальным исходом задокументировано 9 сердечно-сосудистых событий. В группе статинотерапии произошел один острый инфаркт миокарда и два случая нарушения сердечного ритма (экстрасистолическая аритмия, фибрилляция предсердий). В подгруппе пациентов, не принимающих статины, было зарегистрировано шесть ССС: две тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), один острый инфаркт миокарда, три нарушения сердечного ритма: фибрилляция предсердий, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков. Стоит отметить, что все пять пациентов с нарушениями сердечного ритма, которые появились в стационаре, принимали комбинацию азитромицина с гидроксихлорохином, а также три (60 %) человека сочетали это лечение с  $\beta$ -адреноблокатором, что, возможно, повлияло на развитие этих патологий. При анализе ССС в зависимости от приема статинов статистически значимые различия отсутствовали ( $p = 0,399$ ) (табл. 4).

В результате сравнения этих двух подгрупп больных установлено, что при различных ССЗ при COVID-19 только четверть больных из тех, кому был показан прием статинов, использовали эти препараты в комплексном лечении до заболевания ковидной пневмонией и во время пребывания в стационаре, что возможно связать с высокой смертностью этих пациентов (рис. 1). Летальный исход оказался выше у пациентов без регулярной гиполипидемической терапии в 3,5 раза (42/54 и 12/54 соответственно).

В когорте обследованных больных 131 человек страдал различными ССЗ, летальный исход в период госпитализации чаще был зарегистрирован у пациентов без регулярной гиполипидемической терапии. Среди больных, принимающих статины

Таблица 4

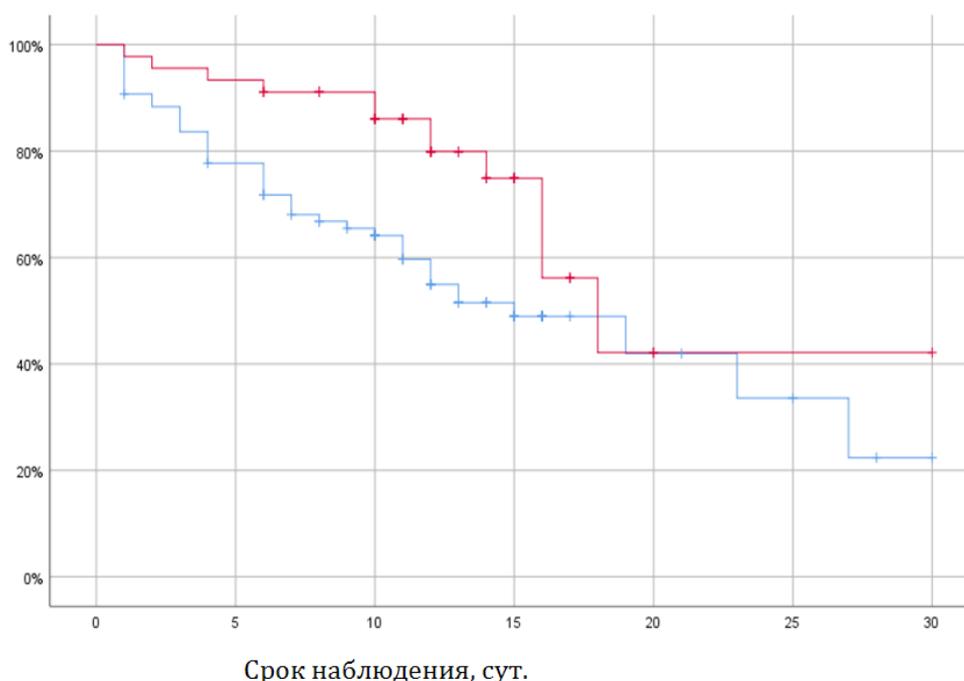
ССС у пациентов с летальным исходом на госпитальном этапе

Сердечно-сосудистые патологии	Количество ССС		P
	Подгруппа 1 (n = 12)	Подгруппа 2 (n = 42)	
Острый инфаркт миокарда	1	1	0,398
ТЭЛА	0	2	1,0
Нарушения сердечного ритма	2	3	0,306
Всего	3	6	0,399

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

( $n = 45$ ; 34,35 %), летальный исход зарегистрирован у 12 (26,67 %) человек, а в группе не принимающих статины ( $n = 86$ ; 65,65 %) у 42 (48,84 %) пациентов. С учетом этих данных можно констатировать, что шанс летального исхода среди госпитализированных пациентов с COVID-19, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, ниже в 2,62 раза у больных, принимающих статины, в сравнении с пациентами, не использующими эти препараты для лечения ССЗ (ОШ 0,381; 95 % ДИ: 0,17–0,84), различия статистически значимы ( $p = 0,015$ ).

Кроме того, в соответствии с проведенным анализом выживаемости среди всех пациентов, принимающих статины ( $n = 45$ ) на госпитальном этапе, медиана срока дожития, соответствующая предполагаемому сроку летального исхода, не менее чем у 50 % пациентов составила  $18 \pm 2,21$  суток (95 % ДИ: 13,67–22,33 сут.), в группе не использующих статины ( $n = 86$ ) –  $15 \pm 2,75$  сут. (95 % ДИ: 9,61–20,39). Средний срок наступления летального исхода был больше у пациентов, использующих статинотерапию, и составил  $20,4 \pm 2,25$  сут. (95 % ДИ: 15,99–24,8 сут.), в группе сравнения  $16,37 \pm 1,43$  сут. (95 % ДИ: 13,58–19,16). Таким образом, при оценке влияния приема статинов на летальные исходы у



Число пациентов, находящихся под наблюдением							
не использующие статины (нижняя линия)	86	65	49	20	6	4	1
использующие статины (верхняя линия)	45	42	36	12	3	1	1

Рис. 2. Кривые Каплана – Мейера, характеризующие общую выживаемость пациентов (%) в период госпитализации по поводу COVID-19, в зависимости от приема статинов

пациентов с ССЗ в период госпитализации по поводу COVID-19 отмечалось статистически значимое снижение выживаемости при отсутствии приема этих препаратов ( $p = 0,017$ ). Показатели летального исхода в зависимости от использования статинов были также сопоставлены с помощью кривых Каплана – Мейера (рис. 2).

### ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении анализа частоты статинотерапии при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у госпитализированных пациентов установлено, что большинство больных, нуждающихся в приеме статинов, их не принимало. Следует заметить, что эта проблема существовала и ранее, до пандемии COVID-19. Так, по данным российского многоцентрового эпидемиологического исследования по изучению распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах РФ – «ЭССЕ-РФ» (2014 г.), статины принимали только 9,7 % пациентов с ишемической болезнью сердца от 35 до 64 лет, из которых всего 9,2 % достигали целевых значений ХС ЛНП. Получается, что согласно рекомендациям лечились менее 1 % больных с ишемической болезнью сердца [19].

По данным нашего исследования у пациентов с сопутствующей кардиологической патологией, принимающих статины, шанс летального

исхода был достоверно – в 2,62 раза – ниже, чем у пациентов, не использующих эти препараты (95 % ДИ 0,17–0,84). Это соответствует данным, которые были получены в крупном ретроспективном анализе, проведенном в провинции Хубэй, Китай, включавшем 13 981 пациента. Применение статинов у пациентов с COVID-19 во время госпитализации было связано со снижением смертности от всех причин (уровень смертности 5,2 % у принимавших статины по сравнению с 9,4 % у не принимавших статины) [14]. В другом когортном исследовании с участием 1 296 пациентов было выявлено, что предшествующее использование статинов также статистически значимо (95 % ДИ, ОШ 0,48 [0,36–0,64]) и связано с более редкими летальными исходами в стационаре [15].

Статистически значимой разницы в развитии новых ССЗ у летальных пациентов с сопутствующими ССЗ в зависимости от приема статинов найдено не было, возможно, вследствие относительно небольшой выборки. Таким образом, для изучения истинного влияния статинов на исходы COVID-19 у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией необходимы дальнейшие исследования на больших выборках.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди больных с ССЗ, госпитализированных

по поводу COVID-19, только треть принимает во время лечения достоверно снижает летальные исходы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Прием статинов до поступления в стационар и гипополипидемическую терапию.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763–1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2).
- Suleyman G., Fadel R.A., Malette K.M. et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2012270. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270>.
- Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531–538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>.
- Bae S., Kim S.R., Kim M.N. et al. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2021;107(5):373–380.
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Baigent C., Blackwell L., Emberson J. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
- Montori V.M., Devereaux P.J., Adhikari N.K. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA*. 2005;294(17):2203–2209. <https://doi.org/10.1001/jama.294.17.2203>.
- Subir R., Jagat J.M., Kalyan K.G. Pros and cons for use of statins in people with coronavirus disease-19 (COVID-19). *Diabetes Metab Syndr*. 2020;4(5):1225–1229. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.011>.
- Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res*. 2017;120(1):229–243. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308537>.
- Frost F.J., Petersen H., Tollestrup K., Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest*. 2007;131(4):1006–1012. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1997>.
- Fedson D.S. A practical treatment for patients with Ebola virus disease. *J Infect Dis*. 2015;211(4):661–662. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu474>.
- Yuan S. Statins may decrease the fatality rate of middle east respiratory syndrome infection. *mBio*. 2015;6(4):e01120. <https://doi.org/10.1128/mBio.01120-15>.
- Zhang X.J., Qin J.J., Cheng X. et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab*. 2020;32(2):176–187. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>.
- Gupta A., Madhavan M.V., Poterucha T.J. et al. Association between antecedent statin use and decreased mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun*. 2021;12(1):1325. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21553-1>.
- Hognestad A., Dickstein K., Myhre E. et al. Effect of combined statin and beta-blocker treatment on one-year morbidity and mortality after acute myocardial infarction associated with heart failure. *Am J Cardiol*. 2004;93(5):603–606. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.11.027>.
- Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Chilimuri S., Sun H., Alemam A. et al. Predictors of Mortality in Adults Admitted with COVID-19: Retrospective Cohort Study from New York City. *West J Emerg Med*. 2020;21(4):779–784. <https://doi.org/10.5811/westjem.2020.6.47919>.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. с соавт. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):29–37.

#### Сведения об авторах:

Е. С. Клячина – ассистент кафедры;  
 О. Г. Смоленская – доктор медицинских наук, профессор;  
 А. Г. Макаровичкин – кандидат медицинских наук;  
 С. С. Веденская – кандидат медицинских наук.

#### Information about the authors

E. S. Klyachina – Department assistant;  
 O. G. Smolenskaya – Doctor of Science (Medicine), Professor;  
 A. G. Makarochkin – Ph.D. in medicine;  
 S. S. Vedenskaya – Ph.D. in medicine.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при про-

ведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Ethics approval.** The study is approved by the local ethics committee.

**Информированное согласие** подписали все участники исследования.

**Informed consent** was signed by all study participants.

Статья поступила в редакцию 30.05.2022; одобрена после рецензирования 22.08.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 30.05.2022; approved after reviewing 22.08.2022; accepted for publication 26.09.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 5. С. 67-73.  
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 5. P. 67-73.

Научная статья  
УДК [616.98:578.828 HIV]:616-08  
DOI 10.52420/2071-5943-2022-21-5-67-73

## СТРУКТУРА ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ И ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Татьяна Владимировна Балыкчинова<sup>1</sup>, Вячеслав Владимирович Жуков<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>1</sup> [spilnik.tatyana@yandex.ru](mailto:spilnik.tatyana@yandex.ru)

<sup>2</sup> [slavaic@list.ru](mailto:slavaic@list.ru)

### Аннотация

**Введение.** Ввиду отсутствия критериев для определения случая иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии, данные по анализу летальных исходов неоднородны. Необходим анализ выживаемости, структуры летальных исходов, клинико-лабораторных показателей. **Цель работы** – выявить особенности структуры летальных исходов и провести анализ выживаемости у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью антиретровирусной терапии в Свердловской области. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование пациентов с ВИЧ-инфекцией с CD4+ Т-лимфоцитами < 350 кл/мкл на начало лечения и при дальнейшем наблюдении. Сформированы две группы: основная – умершие пациенты (357 человек), контрольная – выжившие пациенты (1846 человек). **Результаты.** В основной группе пациентов преобладали мужчины и пациенты возраста 39 лет (Q1–Q3: 35–44 лет). У пациентов с инъекционным путем передачи ВИЧ чаще случался летальный исход. При сравнении средних показателей CD4+ Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки на момент начала АРВТ статистически значимых различий не выявлено. При оценке частоты летальных исходов у пациентов с CD4 < 50 кл/мкл на начало АРВТ шансы наступления смерти выше (ОШ 1,523; 95 % ДИ 1,236–1,785). Вероятность летального исхода быстро увеличивалась к 5-летнему сроку (60 мес.) от начала АРВТ до 26,9 % ± 1,5, а к 120-месячному сроку (10 лет) достигала 43,6 ± 6,8 %. Средний срок развития летального случая от момента начала лечения составил 82 мес. (95 % ДИ: 78,87–85,56 мес.). **Обсуждение.** Поднимается вопрос о предикторах неблагоприятных клинических исходов у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ, а также в выявлении отличий в прогнозе течения заболевания с общей когортой пациентов с ВИЧ на АРВТ. Проведение проспективного исследования позволит получить полную картину течения заболевания у данной группы пациентов. **Заключение.** Высокая вероятность летального исхода у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ в первые пять лет наблюдения от начала АРВТ требует повышенного внимания от специалистов с точки зрения лечения и диспансерного ведения.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, АРВТ, иммунологическая неэффективность, анализ выживаемости, летальный исход

**Для цитирования:** Балыкчинова Т.В., Жуков В.В. Структура летальных исходов и показатели выживаемости у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью антиретровирусной терапии // Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):67-73. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-67-73>.

@ Балыкчинова Т.В., Жуков В.В.

@ Balykchinova T.V., Zhukov V.V.

**MORTALITY PATTERNS AND SURVIVAL RATES IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH IMMUNOLOGICAL INEFFECTIVENESS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY**Tat'jana V. Balykchinova<sup>1</sup>, Vjacheslav V. Zhukov<sup>2</sup><sup>1,2</sup> Sverdlovsk Regional Center for the Prevention and Control of AIDS, Ekaterinburg, Russia<sup>2</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia<sup>1</sup> [indira2172@yandex.ru](mailto:indira2172@yandex.ru)<sup>2</sup> [zasyadkin.is@bashkortostan.ru](mailto:zasyadkin.is@bashkortostan.ru)<sup>1</sup> [spilnik.tatyana@yandex.ru](mailto:spilnik.tatyana@yandex.ru)<sup>2</sup> [slavaic@list.ru](mailto:slavaic@list.ru)**Abstract**

**Introduction.** Due to the lack of criteria for determining the case of immunological non-response to ART, data on the analysis of deaths in this group of patients are heterogeneous. We analyzed the structure of deaths, clinical and laboratory indicators, and also conducted a survival analysis. **Materials and methods.** We conducted a retrospective study of HIV-infected patients who had a level of CD4+ T-lymphocytes at the beginning of treatment < 350 cl/mcl and further after that. Two groups were formed: the main one- deceased patients – 357 people; control one- surviving patients – 1846 people. **Results.** Men and older patients significantly prevailed in the main group of patients. Drug-addicted patients were more likely to have a fatal outcome. When comparing the average indicators of CD4+ T-lymphocytes and viral load at the time of the onset of ART, no statistically significant differences were found. When assessing the frequency of deaths in patients with extremely severe immunodeficiency (CD4 < 50 cells/ $\mu$ l.) at the beginning of ART, the chances of death were significantly higher (OR 1.523; 95 % CI 1,236–1,785). The probability of death increased rapidly by the 5-year period (60 months) from the beginning of ART to 26.9 %  $\pm$  1.5, and by the 120-month period (10 years) it reached 43.6  $\pm$  6.8 %. The average development period of a fatal case from the moment of the start of treatment was 82 months (95 % CI: 78.87–85.56 months). **Discussion.** The question is raised about the predictors of adverse clinical outcomes in patients with immunological inefficiency of ART. A prospective study will provide a complete picture of the course of the disease in this group of patients. **Conclusion.** The high probability of death in patients with immunological non-response to ART in the first 5 years of follow-up from the beginning of ART requires increased attention from specialists in terms of treatment and dispensary management.

**Keywords:** HIV infection, ART, immunological non-response, survival analysis, lethal outcome

**For citation:**

Balykchinova T.V., Zhukov V.V. Mortality patterns and survival rates in hiv-infected patients with immunological ineffectiveness of antiretroviral therapy. Ural medical journal. 2022;21(5):67-73. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-67-73>

**ВВЕДЕНИЕ**

Благодаря широкому внедрению антиретровирусной терапии (АРВТ) резко снизилась частота развития оппортунистических заболеваний и смертность среди ВИЧ-инфицированных пациентов [1, 2, 3, 4]. Постоянный прием АРВТ приводит к стойкому подавлению репликации ВИЧ и постепенному восстановлению иммунного статуса [4, 5, 6].

По разным оценкам, у 10–40 % пациентов не удается добиться нормализации уровня CD4+ Т-лимфоцитов [7, 8, 9, 10]. Такой разброс данных обусловлен отсутствием четких критериев для определения случая иммунологической неэффективности АРВТ – часть исследователей анализируют темпы прироста CD4+ Т-лимфоцитов [11, 12, 13]; другие авторы оценивают абсолютное количество CD4+ Т-лимфоцитов через определенные промежутки времени от начала АРВТ [14, 15, 16, 17].

В научных работах, посвященных изучению пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ, единогласно показана значительная связь данного явления с риском развития СПИД-индикаторных заболеваний и высокой вероятностью краткосрочного летального исхода [18, 19]. Однако

ввиду отсутствия единого определения случая иммунологической неэффективности АРВТ, данные по анализу смертности в этой группе пациентов неоднородны и противоречивы [20, 21, 22].

В данной работе за случаи иммунологической неэффективности АРВТ принимались пациенты с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов, не превышающим 350 кл/мкл с момента начала терапии и на протяжении всего периода дальнейшего наблюдения. Данные критерии были выбраны исходя из рисков неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции у пациента, вероятности развития вторичных заболеваний и летального исхода при таком иммунном статусе [2, 22].

Нами была проанализирована структура летальных исходов, особенности демографических и клинико-лабораторных показателей, а также проведен анализ выживаемости.

Цель исследования – выявить особенности структуры летальных исходов и провести анализ выживаемости у ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ в Свердловской области.

Распределение пациентов по полу и возрасту на момент начала АРВТ

	Основная группа		Контрольная группа		p
	абс.	%	абс.	%	
Количество	357	100	1846	100	0,001
Мужчины	274	76,8	1237	67,0	
Женщины	83	23,2	609	33,0	
ОШ; 95 % ДИ	1,625; 1,248–2,116				
Возраст на начало АРВТ					
Me	39		34		0,003
Q1-Q3	35–44		31–40		

Таблица 2

Распределение пациентов по установленному пути передачи ВИЧ-инфекции

№	Путь передачи	Основная группа, n = 357		Контрольная группа, n = 1846		p
		абс. n	%	абс. n	%	
1	Гомосексуальный	1	0,3	9	1,3	0,001 *P <sub>2-3</sub> < 0,05
2	Гетеросексуальный	117	32,8	894	48,4	
3	Инъекционный	196	54,9	805	43,6	
4	Не установлен	43	11,8	138	6,7	

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Было проведено ретроспективное когортное исследование, в которое включались пациенты с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», состоявшие на диспансерном учете на территории Свердловской области, имеющие уровень CD4+ Т-лимфоцитов на начало лечения < 350 кл/мкл, которым впервые была назначена АРВТ в период 01.01.2011 – 31.12.2020 гг.

**Критерии включения в исследование:**

- возраст пациентов на момент назначения АРВТ – 18 лет и старше;
- пациент ранее не получал АРВТ;
- пациенту никогда не отменялась АРВТ на протяжении всего периода наблюдения (за исключением отмены по причине смерти пациента);

- через 6 месяцев и далее на протяжении всего периода наблюдения (или до момента смерти) у пациента уровень РНК ВИЧ в плазме крови составляет < 149 копий/мл; – показатель CD4+ Т-лимфоцитов составляет < 350 кл/мкл через год после назначения АРВТ и далее никогда не поднимался выше.

Были сформированы две группы: 1 (основная) – пациенты с установленным случаем смерти (357 человек); 2 (контрольная) – выжившие пациенты (1846 человек).

Расчет статистических показателей проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 12. Нормальность распределения количественных признаков в вариационном ряду оценивалась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Так как все количественные признаки в данной работе имели распреде-

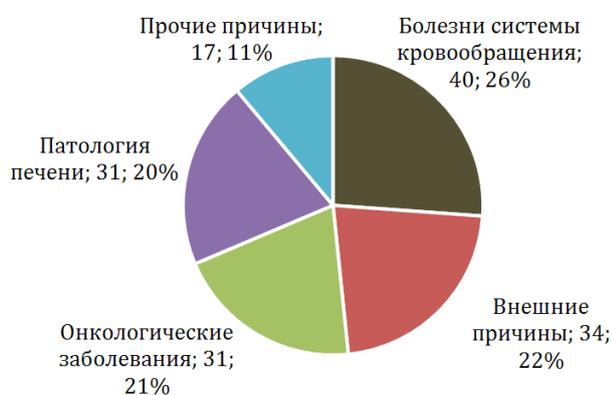


Рис. 1. Причины смерти, не связанные с ВИЧ, в основной группе

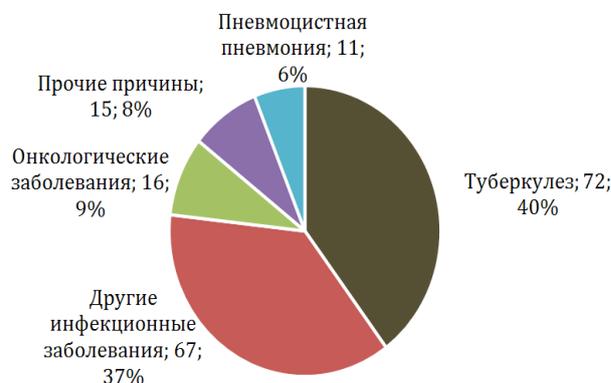


Рис. 2. Причины смерти, связанные с ВИЧ, в основной группе

Накопленная вероятность летального исхода у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ

Срок наблюдения от начала АРВТ, мес.	Число летальных случаев	Доля летальных случаев от всех пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ (N = 2203)	Доля выживших от всех пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ (N = 2203)	Накопленная вероятность летального исхода, %
12	110	0,05	0,95	5,2 ± 0,5
24	141	0,09	0,91	13,4 ± 0,8
36	51	0,06	0,94	18,3 ± 0,9
48	32	0,06	0,94	23,3 ± 1,3
60	13	0,05	0,95	26,9 ± 1,5
72	3	0,02	0,98	28,3 ± 1,7
84	1	0,01	0,99	29,1 ± 1,9
96	4	0,08	0,92	34,8 ± 3,2
108	1	0,04	0,96	37,7 ± 4,1
120	1	0,10	0,90	43,6 ± 6,8

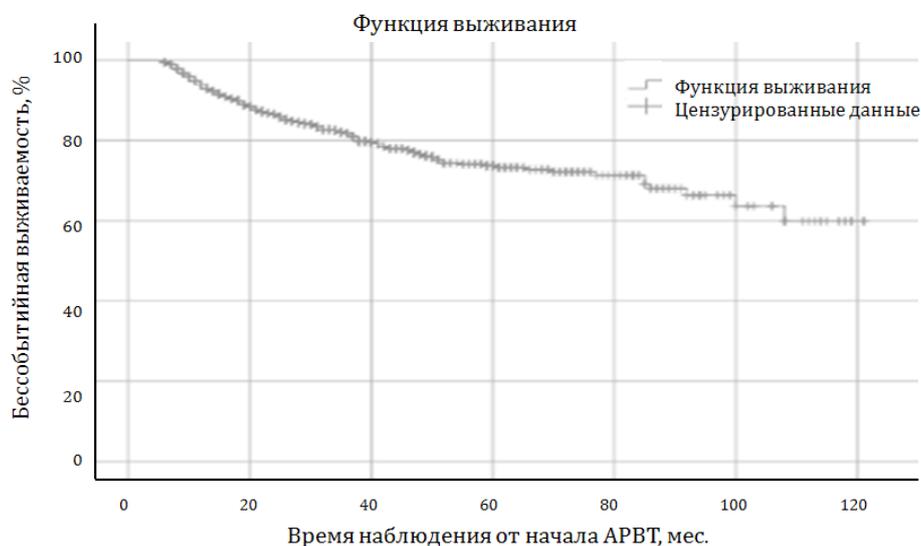


Рис. 3. Кривая дожития Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ

ление, отличное от нормального, использовались непараметрические методы статистического анализа. Количественные данные были представлены медианой и межквартильным размахом (Ме [Q1-Q3]). Достоверность различий средних значений определялась с использованием U-критерия Манна – Уитни для независимых выборок. Сравнение категориальных данных при анализе четырехпольных и многопольных таблиц выполнялось с использованием критериев  $\chi^2$  Пирсона (для четырехпольных таблиц – если ожидаемое число наблюдений в любой из ячеек > 10; для многопольных таблиц – если предполагаемое число наблюдений > 5 более чем в 20 % ячеек) и точного критерия Фишера (для четырехпольных таблиц – если ожидаемое число наблюдений в любой из ячеек < 10; для многопольных таблиц – если предполагаемое число наблюдений < 5 более чем в 20 % ячеек) с последующим post-hoc анализом. Анализ выживаемости проводился с помощью таблицы дожития и метода Каплана – Мейера. Различия для всех видов

анализа считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами был проведен анализ демографических показателей пациентов (табл. 1). При сравнении частоты летальных исходов в зависимости от пола были получены статистически значимые различия ( $p = 0,001$ ). У пациентов мужского пола шансы смерти в 1,6 раза выше, чем у женщин. При сравнении медианы возраста на момент начала АРВТ в обеих группах различия также достоверны – группа пациентов с летальными исходами характеризуется более старшим возрастом при назначении терапии.

При сравнении групп по установленным путям передачи ВИЧ были получены статистически значимые различия (табл. 2). В основной группе наиболее распространенным был инъекционный путь передачи – 196 чел. (54,9 %), по сравнению с гетеросексуальным путем передачи – 117 чел. (32,8 %). В контрольной группе преобладающим был гетеросексуальный путь передачи ВИЧ – 894

чел. (48,4 %), по сравнению с инъекционным – 805 чел. (43,6 %).

Было проведено сравнение основной и контрольной группы пациентов по показателям CD4+ Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки на момент начала АРВТ. Различия средних показателей в обеих группах были статистически не значимы ( $p = 0,24$ ). В основной группе медиана CD4 составила 99 кл/мкл (Q1–Q3: 46–154 кл/мкл); в контрольной – 90 кл/мкл (Q1–Q3: 38–155 кл/мкл).

Дополнительно была проведена оценка частоты летальных исходов у пациентов с CD4 < 50 кл/мкл на начало АРВТ. В группе пациентов с CD4 < 50 кл/мкл на начало лечения ( $n = 689$  чел.) отмечено 147 летальных случаев (21,3 %); в группе пациентов с CD4 = 50–349 кл/мкл ( $n = 1514$  чел.) было выявлено 210 летальных случаев (13,8%). Вероятность наступления смерти повышалась в 1,5 раза, если на начало АРВТ у пациентов CD4+ Т-лимфоциты менее 50 кл/мкл (ОШ 1,523; 95% ДИ: 1,236–1,785) ( $p = 0,03$ ).

Различия средних показателей вирусной нагрузки перед началом АРВТ в обеих группах были статистически не значимы. В основной группе медиана составила 115 313 коп/мл (Q1–Q3: 30418–349738), в контрольной – Ме 135 672 коп/мл (Q1–Q3: 87197–166393),  $p = 0,44$ .

Проведен анализ структуры причин смерти в основной группе по двум направлениям: причины смерти, связанные с ВИЧ (посмертный диагноз в классах МКБ В20–В24) и не связанные с ВИЧ (посмертный диагноз в прочих классах МКБ) (рис. 1 и 2).

В структуре причин смерти, не связанных с ВИЧ, почти в равных долях были болезни системы кровообращения (МКБ I00–I97) – 40 чел. (26 %), онкологические заболевания (МКБ C00–C97) – 31 чел. (21 %), патология печени (МКБ K70–K77, В16–В18) – 31 чел. (20 %) и внешние причины (МКБ S00–T98, V01–Y98) – 34 чел. (22 %).

В структуре причин смерти, связанных с ВИЧ, преобладал туберкулез (МКБ В20.0) – 72 чел. (40 %), и другие инфекционные заболевания (МКБ В20.1, В20.7–В20.9) – 67 чел. (37 %). Реже причиной смерти была пневмоцистная пневмония (МКБ В20.6) – 11 чел. (6 %), онкологические заболевания, связанные с ВИЧ (МКБ В21.0–В21.9) – 16 чел. (9 %), и прочие причины – 15 чел. (8 %).

Нами была проведена оценка вероятности летального исхода у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ с момента начала лечения в разрезе 12-месячных интервалов с помощью таблицы дожития (табл. 3).

Согласно полученным данным накопленная вероятность летального исхода увеличивалась к 60-месячному сроку (5 лет) от начала АРВТ до 26,9 %  $\pm$  1,5, а к 120-месячному сроку (10 лет) достигала 43,1  $\pm$  6,8 %.

Была построена кривая Каплана – Мейера для описания выживаемости пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ в зависимости от срока наблюдения от момента начала лечения (рис. 3).

Исходя из полученной кривой, отмечалось заметное снижение выживаемости в течение первых 60 месяцев после начала АРВТ, далее снижение

кривой происходило постепенно и равномерно. Средний срок развития летального случая от момента начала лечения составил 82 мес. (95 % ДИ: 78,87–85,56 мес.). Так как летальный исход случился менее чем у 50 % пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ, медиана для срока развития летального исхода не высчитывалась.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты во многом согласуются с аналогичными исследованиями в доступных литературных источниках. При анализе социально-демографических показателей в основной группе преобладали пациенты возраста старше 35 лет. В разных работах это объясняется инволюцией тимуса (как фактор иммунологической неэффективности АРВТ) и наличием сопутствующих заболеваний [23, 24, 25].

В группе умерших пациентов преобладали мужчины, что предположительно объясняется как их превалированием в общей когорте пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ [16, 21], так и наибольшей распространенностью среди мужского пола инъекционного пути заражения ВИЧ.

Преобладающий инъекционный путь заражения ВИЧ в группе умерших пациентов, согласно данным литературы, сам по себе является одним из предикторов неполного восстановления CD4+ Т-лимфоцитов и ранней смертности [26]. Это может быть связано непосредственно с употреблением наркотических веществ, ко-инфекцией гепатита С, злоупотреблением алкоголем и сниженной критикой к своему состоянию [26, 27].

В данном исследовании при сравнении исходных уровней CD4+ Т-лимфоцитов не было выявлено достоверных различий у выживших и умерших пациентов. Вероятно, это может быть связано с определенной однородностью полученной выборки пациентов, о чем говорят медианы и доверительные интервалы показателя CD4+ Т-лимфоцитов в обеих группах.

Однако при оценке частоты летального исхода у пациентов с CD4 < 50 кл/мкл были продемонстрированы значимые различия с группой пациентов с CD4 на начало терапии 50–349 кл/мкл (вероятность летального исхода в 1,5 раза выше), что подтверждает более неблагоприятный прогноз при более низком иммунном статусе.

По данным литературы, истощение иммунной системы и синдром хронического воспаления, связанного с ВИЧ, влияют на риск развития и течение многих заболеваний, не связанных с ВИЧ-инфекцией [28, 29, 30]. При анализе структуры летальных исходов от причин, не связанных с ВИЧ, почти в равных долях оказались болезни печени, болезни системы кровообращения, онкологические заболевания и внешние причины. В структуре летальных исходов, связанных с ВИЧ, преобладает туберкулез и другие инфекционные заболевания.

Известно, что у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ наблюдается повышенный уровень смертности [18, 19, 20]. Согласно нашим результатам анализа выживаемости, ве-

роятность летального исхода у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ особенно велика в первые 5 лет наблюдения с начала АРВТ. Средний срок развития летального случая от момента начала лечения составил 82 мес. (95 % ДИ: 78,87–85,56 мес.).

Результаты исследования поднимают вопрос о предикторах неблагоприятных клинических исходов у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ (наличие сопутствующей патологии, ко-инфекции и пр.), а также в выявлении отличий в прогнозе течения заболевания с общей когортой пациентов с ВИЧ на АРВТ. Любое ретроспективное исследование имеет ограничение в сборе информации по каждому клиническому случаю в крупной выборке пациентов при проведении анализа. Дальнейшее проведение проспективного исследо-

вания с анализом большого количества факторов и показателей позволит получить наиболее полную картину течения ВИЧ-инфекции у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая вероятность летального исхода у пациентов с иммунологической неэффективностью АРВТ в первые пять лет наблюдения от начала АРВТ требует повышенного внимания от специалистов с точки зрения лечения, диспансерного ведения и скрининга сопутствующих заболеваний.

Изучение факторов риска неполного восстановления CD4+ Т-лимфоцитов и высокого риска летального исхода у пациентов с исходно низким иммунным статусом на начало лечения приводит к выводу о более ранней диагностике ВИЧ как основной профилактической мере.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Croxford S., Kitching A., Desai S. et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health*. 2017;2(1):e35–e46. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30020-2).
- May M., Vehreschild J., Trickey A. et al. Mortality according to CD4 count at start of combination antiretroviral therapy among HIV-infected patients followed for up to 15 years after start of treatment: collaborative cohort study. *Clin Inf Dis*. 2016;62(12):1571–1577. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw183>.
- Costagliola D., Lacombe J.M., Ghosn J. et al. CD4+ cell count recovery in naïve patients initiating cART, who achieved and maintained plasma HIV–RNA suppression. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19481. <https://doi.org/10.7448/IAS.17.4.19481>.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. 2019. URL: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> (дата обращения: 20.06.2022).
- ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. 230 с. URL: <http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh-2020> (дата обращения: 22.09.2022).
- WHO Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. 2017. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255884/9789241550062eng.pdf;jsessionid=7B7901DF1D162BB7D16B83C444A2D417?sequence=1> (дата обращения: 22.09.2022).
- Yang X., Su B., Zhang X. et al. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders. *J Leukoc Biol*. 2020;107(4):597–612. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MR1019-189R>.
- Шмагель К.В. Дискордантный ответ CD4+ Т-лимфоцитов на антиретровирусную терапию. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019;11(1)Ж16–30. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1>.
- Rb-Silva R., Goios A., Kelly C. et al. Definition of immunological nonresponse to antiretroviral therapy: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;82(5):452–461. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002157>.
- Corbeau P., Reynes J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. *Blood*. 2011;117(21):5582–5590. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-322453>.
- Tuboi S.H., Pzchecj A.G., Harrison L.H. et al. Mortality associated with discordant responses to antiretroviral therapy in resource-constrained settings. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(1):70–71. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181c22d19>.
- Kelly C., Gaskell K.M., Richardson M. et al. Discordant immune response with antiretroviral therapy in HIV-1: a systematic review of clinical outcomes. *PloS One*. 2016;11(6):e0156099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156099>.
- Gilson R., Man S.L., Copas A. et al. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *HIV Med*. 2010;11(2):152–160. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2009.00755.x>.
- Олейник А.Ф., Фазылов В.Х. Причины иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Казанский медицинский журнал*. 2014;95(4):581–585.
- Rajasuriar R., Gouillou M., Spelman T. et al. Clinical predictors of immune reconstitution following combination antiretroviral therapy in patients from the Australian HIV Observational Database. *PLoS One*. 2011;6(6):e20713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020713>.
- Karo B., Krause G., Castell S. et al. Immunological recovery in tuberculosis/HIV co-infected patients on antiretroviral therapy: implication for tuberculosis preventive therapy. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):517. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2627-y>.
- Shuai Y. A method for the definition of immunological non-response to antiretroviral therapy based on review analysis and supervised classification model. 2021; preprint. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1090137/v1>.
- Engsig F.N., Zangerle R., Katsarou O. et al. Long-term mortality in HIV-positive individuals virally suppressed for > 3 years with incomplete CD4 recovery. *Clin Infect Dis*. 2014;58(9):1312–1321. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu038>.
- Tan R., Westfall A., Willig J. et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47(5):553–558. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31816856c5>.
- Zoufaly A., Heidn A., Kollan C. et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological

- response to antiretroviral therapy. J Infect Dis. 2011;203(3):364–371. <https://doi.org/10.1093/jinfdis/jiq055/>
21. Cenderello G., De Maria A. Discordant responses to cART in HIV-1 patients in the era of high potency antiretroviral drugs: clinical evaluation, classification, management prospects. Expert Rev Anti Infect Ther. 2016;14(1):29–40. <https://doi.org/10.1586/14787210.2016.1106937>.
22. Trickey A., May M.T., Vehreschild J. et al. Cause-specific mortality in HIV-positive patients who survived ten years after starting antiretroviral therapy. PLoS One. 2016;11(8):e0160460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160460/>
23. Viard J.P., Mocroft A., Chiesi A. et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus–infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. J Inf Dis. 2001;183(8):1290–1294. <https://doi.org/10.1086/319678>.
24. Douek D.C., McFarland R.D., Keiser P.H. et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. Nature. 1998;396(6712):690–695. <https://doi.org/10.1038/25374>.
25. Zeng M., Southern P.J., Reilly C.S. et al. Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naive T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy. PLoS Pathog. 2012;8(1):e1002437. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002437>.
26. Li X., Jiang W., Huang L. et al. The impact of addictive drugs on HIV immunopathogenesis. Journal of Drug and Alcohol Research. 2021;10:1–8. <https://www.ashdin.com/articles/the-impact-of-addictive-drugs-on-hiv-immunopathogenesis.pdf>.
27. Jiang W., Luo Zh., Martin L. et al. Drug use is associated with anti-CD4 IgG-mediated CD4+ T cell death and poor CD4+ T cell recovery in viral-suppressive HIV-infected individuals under antiretroviral therapy. Curr HIV Res. 2018;16(2):143–150. <https://doi.org/10.2174/1570162X16666180703151208>.
28. Sereti I., Sheikh V., Shaffer D. et al. Prospective international study of incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and death in people living with human immunodeficiency virus and severe lymphopenia. Clin Inf Dis. 2020;71(3):652–660. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz877>.
29. Serrano-Villar S., Sainz T., Lee S.A. et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. PLoS Pathog. 2014;10(5):e1004078. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004078>.
30. Aldrete S., Jang J.H., Easley K.A. et al. CD4 rate of increase is preferred to CD4 threshold for predicting outcomes among virologically suppressed HIV-infected adults on antiretroviral therapy. PLoS One. 2020;15(1):e0227124. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227124>.

**Сведения об авторах:**

Т. В. Балыкчинова – врач-инфекционист;  
В. В. Жуков – кандидат медицинских наук.

**Information about the authors**

T. V. Balykchinova – Infectious diseases doctor;  
V. V. Zhukov – Ph.D. in medicine.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee.

**Информированное согласие** на медицинское вмешательство при постановке на диспансерный учет в ГАУЗ СО «ОЦ СПИД» и на проведение антиретровирусной терапии перед ее началом было подписано всеми пациентами.

**Informed consent** for medical intervention at registration and for antiretroviral therapy prior to initiation was signed by all patients.

Статья поступила в редакцию 20.06.2022; одобрена после рецензирования 19.07.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 20.06.2022; approved after reviewing 19.07.2022; accepted for publication 26.09.2022.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ВОЙСК НАЦИОНАЛЬНОЙ ГВАРДИИ В УРАЛЬСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

Вячеслав Сергеевич Чернов<sup>1</sup>, Константин Вадимович Козлов<sup>2</sup>,  
Евгений Павлович Патлусов<sup>3</sup>

<sup>1,3</sup> 5-й Военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

«Екатеринбургский клинический перинатальный центр»

<sup>1</sup> [medic.tgma@mail.ru](mailto:medic.tgma@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6801-026X>

<sup>3</sup> [patl73@mail.ru](mailto:patl73@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8649-8660>

### Аннотация

**Введение.** Несмотря на успехи в лечении хронического гепатита С (ХГС), заболеваемость им остается на высоком уровне, оставаясь серьезной проблемой для национальных систем здравоохранения. **Цель исследования:** проанализировать эпидемиологические особенности хронического гепатита С у военнослужащих Росгвардии Уральского федерального округа (УрФО). **Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели проведено изучение карт эпидемиологического расследования случая вирусного гепатита С у 102 женщин и 203 мужчин-военнослужащих ВНГ РФ, проходивших лечение в инфекционном отделении ФГКУЗ «5 ВКГ ВНГ РФ» в 2014–2021 гг. **Результаты.** Среди военнослужащих Росгвардии Уральского региона, страдающих ХГС, как мужчин, так и женщин, выявлены эпидемиологические особенности, отличающиеся от информации, представленной в современной медицинской литературе, характеризующей эпидемический процесс ХГС в РФ. **Дискуссия.** При изучении эпидемиологического анамнеза военнослужащих УрФО были выявлены данные, отличающиеся от литературных данных, характеризующих пути распространения вирусного гепатита С (ВГС) в РФ. Почти у 50 % пациентов не удается установить путь инфицирования ВГС. Выявлено преобладание полового пути инфицирования у женщин (20,6 %) с ХГС, в то время как у мужчин на первое место выходит выполнение татуировок (38,4 %). Лишь у 1,5 % мужчин с ХГС, по нашим данным, заражение произошло при употреблении инъекционных наркотических средств, женщин с ХГС, инфицированных указанным путем, выявлено не было, в то время как по РФ в целом потребители инъекционных наркотиков (ПИН) приближаются к 10 %. **Заключение.** В силу особенностей комплектования войск имеются особенности эпидемического процесса, характеризующие течение вирусных гепатитов. Если удастся установить путь инфицирования, единичны случаи инфицирования ВГС при употреблении инъекционных наркотиков, на первое место выходит половой путь инфицирования у женщин и заражение при выполнении татуировок у мужчин. **Ключевые слова:** вирусный гепатит С, хронический гепатит С, заболеваемость, среднемноголетний уровень, инфицирование, инфекционный процесс

**Для цитирования:** Чернов В.С., Козлов К.В., Патлусов Е.П. Эпидемиологические особенности хронического гепатита С у военнослужащих войск национальной гвардии в Уральском федеральном округе. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5): 74-80. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-74-80>.

@ Чернов В.С., Козлов К.В., Патлусов Е.П.

@ Chernov V.S., Kozlov K.V., Patlusov E.P.

**EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC HEPATITIS C IN SERVICEMEN OF THE NATIONAL GUARD IN THE URAL FEDERAL DISTRICT**Vjacheslav S. Chernov<sup>1</sup>, Konstantin V. Kozlov<sup>2</sup>, Evgenij P. Patlusov<sup>3</sup><sup>1,3</sup> 5 Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia<sup>2</sup> Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia<sup>3</sup> Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia<sup>1</sup> [medic.tgma@mail.ru](mailto:medic.tgma@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6801-026X><sup>3</sup> [patl73@mail.ru](mailto:patl73@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8649-8660>**Abstract**

**Introduction.** Despite advances in the treatment of chronic hepatitis C (CHC), its incidence remains high and remains a serious problem for national health systems. **The aim of the study** was to conduct a comparative assessment of epidemiological features of CHC among servicepersons of the Federal Guard Service of the Urals Federal District (UFD). **Materials and methods.** To achieve this goal, we studied epidemiological investigation charts of viral hepatitis C cases in 102 female and 203 male servicemen of the Russian Armed Forces who were treated in the infectious disease department of FGKUZ "5 VCG of the Russian Armed Forces" in 2014–2021. **Results.** Epidemiological peculiarities that differ from the information presented in the modern medical literature describing the epidemic process of CHC in the Russian Federation have been revealed among servicemen of the Rosgvardia of the Ural region, both men and women. **Discussion.** A study of the epidemiological anamnesis of servicemen in the Urals Federal District revealed data that differ from the literature data describing the routes of hepatitis C virus (HCV) infection in the Russian Federation. Almost 50 % of the patients could not establish the route of HCV infection. The predominance of the sexual route of infection in women (20.6 %) with CHC was detected, while in men the first place was tattooing (38.4 %). Only 1.5 % of men with CHC, according to our data, were infected while injecting drugs. No women with CHC infected by this route were found, while in the Russian Federation as a whole, injecting drug users are close to 10 %. **Conclusion.** Due to the particularities of troop recruitment, there are peculiarities of the epidemic process that characterize the course of viral hepatitis. If it is possible to establish the route of infection, there are few cases of HCV infection through injecting drug use, the primary route of infection is sexual in women and infection during tattooing in men.

**Keywords:** viral hepatitis C, chronic hepatitis C, morbidity, average long-term level, infection, infectious process

**For citation:**

Chernov V.S., Kozlov K.V., Patlusov E.P. Epidemiological features of chronic hepatitis C in servicemen of the national guard in the Ural federal district. Ural medical journal. 2022;21(5):74-80. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-74-80>

**ВВЕДЕНИЕ**

В последние годы достигнуты определенные успехи в терапии хронического гепатита С (ХГС), связанные с использованием препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), однако заболеваемость ХГС по-прежнему высока [1–5].

На сегодняшний день количество инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), по разным данным, достигает 70–150 млн человек, что представляет до 2–3 % населения земного шара [6, 7]. Ежегодно от 3 до 4 миллионов человек инфицируются ВГС, и более полумиллиона человек умирают вследствие ассоциированных с осложнениями ХГС причин [8, 9, 10].

В Российской Федерации уровень заболеваемости хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) по-прежнему высок [11, 12]. В 2020 г. было выявлено более 31 тыс. случаев ХВГ (в 2019 г. – 58,3 тыс. случаев), снижение за год – 46,8 %. Заболеваемость ХВГ в 2020 г. составила 21,15 случая на 100 тыс. населения (среднепогодный показатель (СМП) – 47,8 на 100 тыс. населения) [13].

По этиологии среди впервые выявленных случаев ХВГ лидирует ХГС, уровень которого составил

24,5 тыс. случаев, с преобладанием взрослого населения (99,2 %). С начала регистрации (1999 г.) до 2020 г. доля ХГС увеличилась с 54,8 % до 79,0 %, при этом доля ХГВ снизилась с 38,0 % в 1999 г. до 20,6 % в 2020 году. В 2020 году показатель заболеваемости ХГС составил 16,7 случая на 100 тыс. населения (в 2019 г. – 30,9), при СМП – 36,7 на 100 тыс. населения. С 2014 года прослеживается четкая тенденция к снижению уровня заболеваемости ХГС. При этом уровень заболеваемости ХГС в 2020 г. в 3,8 раза превысил заболеваемость ХГВ [13, 14, 15]. Также в РФ с 2014 г. отмечается ежегодное снижение заболеваемости острым гепатитом С [13].

По данным Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области в 2020 г. уровень заболеваемости ОГС значительно снизился. В 2020 г. был зарегистрирован 31 случай ОГС, что составило 0,74 на 100 тыс. населения. Это выше средних показателей по РФ на 12 % (указанный показатель заболеваемости в РФ составил 0,66 на 100 тыс. населения), но ниже уровня 2019 г. в 1,9 раза и

среднемноголетнего уровня (СМУ) в 2,9 раза соответственно. В структуре заболевших ОГС преобладали взрослые (98,5 %) [13].

В 2020 г. заболеваемость ХГС снизилась в 1,9 раза по сравнению с 2019 г. и СМУ (в 2019 г. – 26,69 на 100 тыс. населения, СМУ – 27,55 на 100 тыс. населения). Однако к указанным показателям заболеваемости 2020 г. следует относиться критически, поскольку доступ пациентов с вирусными гепатитами к получению медицинской помощи был затруднен вследствие начавшейся пандемии новой коронавирусной инфекции. В 2020 г. было выявлено 577 новых случаев ХГС (13,80 на 100 тыс. населения), что 1,2 раза ниже уровня заболеваемости ХГС по РФ (16,67 на 100 тыс. населения). В общей структуре ХГС традиционно преобладает взрослое население (97,6 %), дети до 14 лет составляют до 1,7 %, а подростки – <0,6 %. Уровень так называемого «носительства» вируса гепатита С существенно не изменяется, с тенденцией к снижению с 2014 г. В 2020 г. было выявлено 1699 «носителей» ВГС (по сути, лиц с ХГС), при этом уровень «носительства» ВГС составил 40,63 на 100 тыс. населения, что ниже уровня 2019 г. в 1,3 раза и СМУ в 1,7 раза (в 2019 г. показатель составил 51,84 на 100 тыс. населения, СМУ – 72,09 на 100 тыс. населения) [13].

Частота выявления анти-НСV в Свердловской области выросла в 1,1 раза с 3,43 % в 2010 г. до 3,5 % в 2020 г. в связи с увеличением охвата обследованием в группах риска (лица, употребляющие инъекционные наркотики и психоактивные вещества, лица с рискованным сексуальным поведением, контингент заведений пенитенциарной системы, больные ИППП) [13].

Заболеваемость вирусными гепатитами (ВГ) среди сотрудников силовых структур в РФ отражает показатели гражданского общества, как неотъемлемая его часть. Показатели заболеваемости у военнослужащих МО РФ в 2010 г. составили 2,3 на 1000 чел. Заболеваемость среди военнослужащих и сотрудников Росгвардии также остается на высоком уровне, в структуре инфекционной патологии среди пациентов, проходящих лечение в инфекционном отделении 5-го ВКГ ВНГ РФ, ВГ твердо занимают второе место, уступая только острым респираторным заболеваниям [16, 17].

Цель исследования: проанализировать эпидемиологические особенности хронического гепатита С у военнослужащих Росгвардии Уральского федерального округа (УрФО).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках нашего исследования было проведено комплексное обследование 305 пациентов с ХГС молодого (18–49 лет) возраста (из них 102 женщины и 203 мужчины), находившихся на лечении в инфекционном отделении ФГКУЗ «5 военный клинический госпиталь ВНГ РФ» в 2014–2021 гг. Работу осуществляли в соответствии с биомедицинской этикой согласно требованиям Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) при одобрении независимого этического комитета ВМедА имени С. М. Кирова (прото-

кол № 230 от «17» декабря 2019 г.).

Введение, хранение, накопление и первичная группировка данных выполнялась с помощью средств MS Office.

Статистическая обработка данных исследования производилась при помощи пакета прикладных программ для статистической обработки данных IBM SPSS Statistics 20.

Статистическое и математическое описание объекта исследования осуществлялось традиционными для медицинских научных работ методами:

- табличное и графическое изложение результатов исследований;
- расчет цифровых величин положения, надежности и точности количественных показателей с указанием диапазона их колебаний;
- описание качественных показателей по их структуре и частоте.

Рассчитывали числовые статистические характеристики объективных показателей: среднего, стандартного отклонения для нормально распределенных признаков ( $M \pm Se$ ). Изучение связей между качественными признаками проводили посредством построения таблиц сопряженности и на их основе расчета  $\chi^2$  Пирсона.

Оценка значимости различия количественных показателей в двух группах проводилась с использованием параметрического критерия t-Стьюдента в трех и более группах с помощью дисперсионного анализа (при соответствии распределения показателя нормальному закону или близкому к нему).

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты с диагнозом ХГС, подтвержденным методами ИФА и ПЦР; длительность заболевания более 6 месяцев с момента диагностики ВГС-инфекции; возраст от 18 до 49 лет; наличие добровольного информированного согласия на проведение исследования и лечения; отсутствие ранее проведенного противовирусного лечения ХГС.

Критерии исключения из исследования: возраст менее 18 лет и старше 49 лет; алкоголизм, наркомания; наследственные и генетические заболевания печени; аутоиммунные поражения печени; отказ от инвазивного и неинвазивного метода исследования и/или отказ от лечения; беременность; микст-гепатиты и ко-инфекция ХГС с другими вирусными инфекциями (HBV, HAV, HDV, HIV). суб- и декомпенсированный цирроз печени.

Диагноз ХГС женщинам устанавливался по результатам комплексного клинико-эпидемиологического обследования, объективного осмотра, с учетом лабораторных и инструментальных исследований.

### Эпидемиологический метод

Нами был проведен эпидемиологический анализ: разбор актов о причинно-следственной связи источника инфекции, пути передачи, вероятных путях инфицирования (вирусное поражение печени в анамнезе), медицинские манипуляции (оперативные вмешательства, гемотрансфузии в анамнезе), травмы, пирсинг, татуаж, лечение зубов, возможное внутрисемейное инфицирование, сексуальный и гинекологический анамнез. Прове-

Таблица 1

Распределение мужчин с ХГС по предполагаемой продолжительности болезни в зависимости от стадии ФП (годы, М ± Se)

Стадия ФП	F0-1	F2	F3	F4
Продолжительность болезни	3,5 ± 3,6	4,2 ± 3,5*	4,3 ± 3,8*	9,7 ± 5,3*

Примечание: F стадия фиброза печени по Metavir; достоверность определена с помощью t-критерия Стьюдента. \*p < 0,005 F1 и F2, 3, 4.

Таблица 2

Распределение женщин с ХГС по предполагаемой продолжительности болезни, в зависимости от стадии ФП (годы, М ± Se)

Стадия ФП	F0-1	F2	F3	F4
Продолжительность болезни	4,9 ± 4,4	5,4 ± 3,6	6,0 ± 3,9	9,2 ± 5,1

Примечание: F стадия фиброза печени по Metavir; достоверность определена с помощью t-критерия Стьюдента. \*p < 0,005 для F1 и F3, 4.

Таблица 3

Предполагаемые пути инфицирования ВГС сотрудников Росгвардии (по данным эпиданамнеза) в зависимости от гендерной принадлежности

Предполагаемый путь инфицирования	мужчины		женщины	
	абс.	%	абс.	%
Выполнение татуировок	78	38,4*	9	8,8
Употребление наркотических веществ парентерально	3	1,5	0	0
Медицинские манипуляции (в том числе гемотрансфузии)	19	9,4	24	23,5*
Профессиональное заражение (медицинские работники)	5	2,5	5	4,9
Половой путь	4	1,97	21	20,6*
При выполнении косметических процедур (маникюр)	0	0	2	1,9
Путь инфицирования не установлен	94	46,3	41	40,2
Всего	203	100	102	100

Примечание: n – число больных, качественные признаки в виде абсолютных чисел и процентов; использован критерий хи-квадрат Пирсона; \*p < 0,05 – значимость различий между показателями.

ден анализ отчетов санитарно-противоэпидемических служб РФ и войск национальной гвардии РФ с оценкой эпидемиологических особенностей ХГС у военнослужащих и сотрудников Росгвардии в зависимости от гендерной принадлежности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При сборе эпидемиологического анамнеза (анализ карт эпидемиологического расследования случая ВГС) 203 мужчин с ХГС удалось установить предполагаемую длительность инфекционного процесса и источник инфицирования у 109 человек (53,7 %). Продолжительность болезни была различной, колебалась в пределах от 0,5 до 19 лет (табл. 1).

При анализе эпидемиологического анамнеза у 102 женщин с ХГС удалось установить предполагаемую длительность инфекционного процесса и источник инфицирования у 54 человек (53 %). Продолжительность заболевания была различной, колебалась в пределах от 0,5 до 23 лет (табл. 2).

При анализе возможных путей инфицирования большинство мужчин (38,42 %) называли выполнение татуировок, инфицирование при проведении медицинских манипуляций (лечение зубов, оперативные вмешательства как проводимые амбулаторно, так и в условиях стационара) предполагали 5,4 %, при проведении гемотрансфузий – 3,95 %, половым путем было инфицировано 1,97 %, упо-



Рис. 1. Пути инфицирования ВГС в РФ [22]

ребление инъекционных наркотиков в анамнезе отмечали 1,47 % опрошенных. В процессе профессиональной деятельности (медицинские работники) инфицировано 2,5 % мужчин. Установить возможный источник инфицирования не удалось у 46,3 % мужчин с ХГС (табл. 3). При изучении возможных путей инфицирования получены данные, существенно отличающиеся от анамнестических данных мужчин с ХГС.

Большинство женщин (20,6 %) в качестве источника инфицирования уверенно указали половых партнеров с известным положительным

анамнезом по ВГС, инфицирование при проведении медицинских манипуляций (лечение зубов, оперативные вмешательства, проводимые амбулаторно и в условиях стационара) указали 14,7 %, при проведении гемотрансфузий – 8,8 % опрошенных. Инфицирование при выполнении татуировок зарегистрировано у 8,8 % опрошенных женщин, 1,9 % женщин с ХГС связывали свое заболевание с заражением при выполнении косметических процедур (маникюр). Профессиональное заражение (медицинские работники) в качестве пути инфицирования отмечено у 4,9 % женщин. У 40,2 % женщин с ХГС установить возможный источник инфицирования не удалось (табл. 3).

При сравнении предполагаемых путей инфицирования по гендерному признаку были выявлены статистически достоверные отличия в виде преобладания полового пути инфицирования у женщин (20,6 %) с ХГС, в то время как у мужчин на первом месте стоит выполнение татуировок в кустарных условиях (38,4 %) (критерий  $\chi^2 = 13,4$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Внутривенное употребление наркотических средств продолжает оставаться основным механизмом передачи ВГС. Тем не менее половой путь инфицирования ВГС часто связан с сексуальным поведением высокого риска. Интересно, что некоторые люди остаются незараженными, несмотря на практику поведения высокого риска. Исследования показали, что в конечном счете 10–20 % потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) не инфицируются, что указывает на наличие биологических причин, определяющих резистентность организма к ВГС [17, 18].

Инфицирование ВГС может произойти в медицинских учреждениях при несоблюдении санитарно-эпидемических правил [15, 19]. Нанесение татуировок в официальных салонах, как правило, не связано с передачей ВГС, в то же время такой путь инфицирования возможен при несоблюдении санитарных правил (в местах лишения свободы, в организованных воинских коллективах). Профессиональные воздействия и перинатальный путь также может привести к передаче ВГС, но доля данных сценариев инфицирования крайне низкая [20].

Изучение факторов риска инфицирования ВГС и возможных путей передачи вируса установило существенное значение немедицинских и медицинских манипуляций. В настоящее время за счет успешной профилактики снижено число случаев заражений ВГС, связанных с оказанием медицинской

помощи. Частота инфицирования в медицинских учреждениях РФ в 2010 г. составила всего 2,8 % [11].

По данным В. В. Рассохина (2019 г.) [21] в РФ пути инфицирования ВГС распределены следующим образом: на первом месте – половой путь (29,8–36,8 %); на втором месте – заражения при употреблении психотропных препаратов инъекционным способом (в 2009 г. доля данного пути составляла 22,1 %, с последующим снижением к 2017 г. – 9,2 %); на третьем месте – выполнение косметических процедур (отмечен двукратный рост заражения от 2,3 % до 4,2 %). Доля инфицирования при медицинских манипуляциях составляла от 0,7 % до 0,6 %. Путь инфицирования ВГС установить не удалось у 54 % лиц (рис. 1) [21, 22, 23].

При изучении эпидемиологического анамнеза военнослужащих Уральского федерального округа были выявлены данные, отличающиеся от литературных данных, характеризующих пути распространения ВГС в РФ [22]. У большинства лиц с ХГС, включенных в исследование, не удалось установить достоверно путь инфицирования ВГС. Еще чаще (у 54 % лиц с ВГС) установить источник инфекции не удалось у пациентов в системе Министрства здравоохранения РФ [24, 25, 26, 27]. Были выявлены гендерные отличия в виде преобладания полового пути инфицирования у женщин (20,6 %) с ХГС, в то время как у мужчин на первом месте стоит выполнение татуировок в кустарных условиях (38,4 %) [28, 29]. Лишь у 1,5 % мужчин с ХГС по данным нашего исследования заражение произошло при употреблении инъекционных наркотических препаратов, среди женщин с ХГС инфицированных указанным путем выявлено не было, в то время как по РФ в целом потребители инъекционных наркотиков составили 9,2 %.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Военнослужащие силовых структур в силу выполняемых ими служебно-боевых задач являются социально сохранной частью общества, в основной массе они ведут здоровый образ жизни и не склонны к девиантному поведению. В силу вышеперечисленных причин имеются особенности эпидемического процесса, характеризующие течение вирусных гепатитов. В случаях установленного пути инфицирования практически исключены случаи инфицирования ВГС при употреблении инъекционных наркотических средств, на первое место выходит половой путь инфицирования у женщин и заражение при выполнении татуировок у мужчин.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Arain A., Robaey G., Stöver H. Hepatitis C in European prisons: a call for an evidence-informed response. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14(6):6–17. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-S6-S17>.
2. Chaudhury C.S., Sheehan J., Chairez C. et al. No Improvement in Hemoglobin A1c Following Hepatitis C Viral Clearance in Patients With and Without HIV. *J Infect Dis*. 2018;217(1):47–50. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix517>.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153–194. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170–1218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>.

6. HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2017. URL: <http://www.hcvguidelines.org> (дата обращения 19.11.2019).
7. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. *Hepatology*. 2015;62(3):932–954. <https://doi.org/10.1002/hep.27950>.
8. Baroncelli S., Pirillo M.F., Amici R. et al. HCV-HIV coinfecting pregnant women: data from a multicentre study in Italy. *Infection*. 2016;44(2):235–242. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0852-0>.
9. Chou R., Cottrell E.B., Wasson N. et al. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2012. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115423> (дата обращения 20.11.2019).
10. Connell L.E., Salihu H.M., Salemi J.L. et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. *Liver Int*. 2011;31(8):1163–1170. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02556.x>.
11. Мукомолов С.Л., Левакова И.А., Сулягина Л.Г. с соавт. Современная эпидемиология гепатита С в России. Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012;6:21–25.
12. Соболева Н.В., Карлсен А.А., Кичатова В.С. с соавт. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации. *Журнал инфектологии*. 2017;9(2):56–64.
13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: государственный доклад [Электронный ресурс]. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. 256 с. URL: [https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=18266](https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266) (дата обращения 22.09.2022).
14. Салман Э.Р., Асатрян М.Н., Ершов И.Ф. с соавт. Прогнозная оценка предотвратимой смертности, ассоциированной с хроническим гепатитом С. Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016;6:40–47.
15. Скляр Л.Ф., Иванис В.А., Попов А.Ф. с соавт. Распределение генотипов вируса гепатита С в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2005;1:72–74.
16. Жданов К.В., Козлов К.В. Клинические преимущества и экономическая эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С в условиях бюджетного здравоохранения. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2016;8(2):77–83.
17. Козлов, К.В. Хронические вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение, наблюдение и экспертиза в военно-медицинских учреждениях: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.09 СПб., 2015. 34 с.
18. Steba G.S., Koeckoeck S.M., Vanhommerig J.W. et al. DC-SIGN Polymorphisms Associate with Risk of Hepatitis C Virus Infection Among Men who Have Sex with Men but not Among Injecting Drug Users. *J Inf Dis*. 2018;217(3):353–357. <https://doi.org/10.1111/10.1093/infdis/jix587>.
19. Путилова Е.А., Федорев С.А., Иванис В.А. с соавт. Роль препарата максар в лечении хронических вирусных гепатитов. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2011;18:34–40.
20. Workowski K.A. Bolan G.A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR. Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1–137.
21. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Боева Е.В. с соавт. Женщины с коинфекцией ВИЧ и вирусный гепатит С. Часть 2. Клинический статус и перспективы противовирусной терапии. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018;10(4):57–66.
22. Рассохин В.В., Боева Е.В. Вопросы эпидемиологии и патогенеза сочетанной инфекции ВГС и ВИЧ. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020;12(1):32–46.
23. Халезова Н.Б., Боева Е.В., Рассохин В.В. с соавт. Женщины с коинфекцией ВИЧ и вирусный гепатит С. Часть 1. Психосоциальная характеристика и готовность к противовирусной терапии. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018;10(3):30–39.
24. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Понятишина М.В. с соавт. Хронический вирусный гепатит С в Северо-Западном федеральном округе. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017;9(2):74–81.
25. Юшук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р. с соавт. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2014;10:77–81.
26. Юшук Н.Д., Знойко О.О., Климова Е.А. с соавт. Вирусные гепатиты: Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 386 с.
27. Юшук Н.Д. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 96 с.
28. Патлусов Е.П., Чернов В.С., Абрамова Т.С. Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика ХГС у женщин фертильного возраста. *Уральский медицинский журнал*. 2018;5(160):29–33.
29. Патлусов Е.П. Клиническая и прогностическая оценка инвазивной и неинвазивной методик диагностики фиброза печени у больных хроническим гепатитом С: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.09. М., 2018. 25 с.

**Сведения об авторах:**

В. С. Чернов – подполковник медицинской службы, врач-инфекционист;  
К. В. Козлов – полковник медицинской службы, доктор медицинских наук;  
Е. П. Патлусов – полковник медицинской службы, кандидат медицинских наук.

**Information about the authors**

V. S. Chernov – Lieutenant Colonel of Medical Service, infectious disease doctor;  
K. V. Kozlov – Colonel of Medical Service, Doctor of Science (Medicine);  
E. P. Patlusov – Colonel of Medical Service, Ph.D. in medicine.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено независимым этическим комитетом ВМА им. С.М. Кирова (протокол № 230 от «17» декабря 2019 г.).

**Ethics approval.** The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Kirov Military Medical Academy (No. 230 of December 17, 2019).

**Информированное согласие** получено от всех участников исследования.

**Informed consent** was obtained from all study participants.

Статья поступила в редакцию 13.01.2022; одобрена после рецензирования 19.08.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 13.01.2022; approved after reviewing 19.08.2022; accepted for publication 26.09.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 5. С. 81-87.  
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 5. P. 81-87.

Научная статья  
УДК 614.2:616.697:618.177  
DOI 10.52420/2071-5943-2022-21-5-81-87

## ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПОДГОТОВИТЕЛЬНОГО ЭТАПА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ МУЖЧИНАМ

Татьяна Александровна Криволесова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

sekretar\_spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0936-5757>

### Аннотация

**Введение.** Сформировавшийся в последние годы в Российской Федерации демографический кризис имеет в своей основе многофакторные причины. Ведущее место среди наиболее значимых факторов его развития занимает рост числа бесплодных пар, в том числе обусловленный ограничениями репродуктивной функций у мужчин. **Цель исследования** – выявить основные проблемы в организации медицинской помощи с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) путем проведения опроса пациентов. **Материалы и методы.** По специально разработанной анкете проведен анонимный опрос 297 мужчин (мужей, партнеров), участвующих в проведении процедуры ВРТ в медицинских организациях на территории Санкт-Петербурга в 2021 году. **Результаты.** В сроки, не превышающие шесть месяцев, предварительное обследование было завершено только у 14,2 % пациентов. Каждому десятому респонденту (10,7 %) диагноз был установлен в период от 6 месяцев до 1 года. Предварительное обследование более 1 года проходили 68,0 % мужчин, принявших участие в опросе. Средние сроки обследования мужчин при получении медицинской помощи бесплатно достоверно более продолжительные, чем при обследовании в рамках получения платных медицинских услуг:  $13,4 \pm 1,2$  месяцев и  $10,3 \pm 0,9$  месяцев соответственно ( $t = 4,7$ ,  $p = 0,02$ ). Основными причинами обращения мужчин за медицинской помощью на платной основе послужили: длительные сроки ожидания консультации врача-уролога и диагностических обследований в поликлинике по месту жительства (31,4 на 100 опрошенных); отсутствие возможности выполнения всех необходимых обследований и консультаций по месту жительства бесплатно (26,3 на 100 опрошенных); наличие очередей в государственных медицинских организациях (16,8 на 100 опрошенных). Не испытывали психологический дискомфорт в период получения медицинской помощи лишь 23,1 % мужчин. **Обсуждение.** Ограничения доступности медицинской помощи при обследовании мужчин, участвующих в процедуре ВРТ, выражаются в несоблюдении принципов ее бесплатности, установленных сроков ее ожидания, отсутствии возможности в ряде случаев выполнения необходимого анализа или обследования в медицинской организации по месту жительства. **Заключение.** Отсутствие согласованных подходов к подготовке к процедурам ВРТ, в том числе возможности выполнения требуемых пациентам исследований в медицинских организациях регионального уровня, приводит к ограничениям доступности этого вида медицинской помощи, что препятствует достижению результативных показателей лечения бесплодия.

**Ключевые слова:** infertility, male health, ART

**Для цитирования:** Криволесова Т.А. Проблемы организации подготовительного этапа медицинской помощи с использованием вспомогательных репродуктивных технологий мужчинам. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):81-87. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-81-87>.

@ Криволесова Т.А.  
@ Krivolesova T.A.

**PROBLEMS OF ORGANIZING THE PREPARATORY STAGE OF MEDICAL CARE WITH THE USE OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN MEN**

Tat'jana A. Krivolesova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia  
sekretar\_spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0936-5757>**Abstract**

**Introduction.** The demographic crisis that has taken shape in recent years in the Russian Federation has multifactorial causes. The leading place among the most significant factors of its development is taken by the growing number of infertile couples, including those caused by reproductive limitations in men. **The aim of the study** was to identify the main problems in the organization of medical care using assisted reproductive technologies (ART) by interviewing patients. **Materials and methods.** An anonymous survey of 297 men (husbands, partners) participating in ART in medical institutions in St. Petersburg in 2021 was conducted using a specially designed questionnaire. **Results.** Only 14.2 % of patients had a preliminary examination completed within a time frame of less than six months. One in ten respondents (10.7 %) was diagnosed between 6 months and 1 year. Preliminary examination for more than 1 year was completed by 68.0 % of the men who participated in the survey. The average duration of examination of men when receiving medical care free of charge was significantly longer than that for paid medical services:  $13.4 \pm 1.2$  months and  $10.3 \pm 0.9$  months respectively ( $t = 4.7$ ,  $p = 0.02$ ). The main reasons for men to seek medical care for a fee were the following: long waiting period for urologist's consultation and diagnostic examination in the outpatient clinic at the place of residence (31,4 per 100 respondents); lack of possibility to perform all the necessary examinations and consultations at the place of residence for free (26,3 per 100 respondents); queues in the state medical organizations (16,8 per 100 respondents). Only 23.1 % of men did not experience psychological discomfort while receiving medical care. **Discussion.** Restrictions on the availability of medical care for the examination of men participating in the ART procedure are expressed in the failure to comply with the principles of its free-of-charge nature, the established waiting periods, and the lack of the possibility in some cases to perform the necessary analysis or examination in the medical organization of one's place of residence. **Conclusion.** The conducted research allowed us to form an idea of the main problems in the organization of medical care faced by men undergoing examination in preparation for IVF procedures.

**Keywords:** infertility, men's health, ART**For citation:**Krivolesova T.A. Problems of organizing the preparatory stage of medical care with the use of assisted reproductive technologies in men. Ural medical journal. 2022;21(5): 81-87. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-XX-XX>**ВВЕДЕНИЕ**

Согласно «Стратегии национальной безопасности Российской Федерации», утвержденной указом Президента Российской Федерации от 02.07.2021 № 400, демографическая безопасность населения является одним из национальных приоритетов страны [1]. Преодоление негативных демографических тенденций – важнейший элемент развития Российской Федерации, способствующий формированию ее внутренней стабильности, наращиванию экономического и духовного потенциала.

Сформировавшийся в последние годы в Российской Федерации демографический кризис имеет в своей основе многофакторные причины, нивелирование которых находится под пристальным изучением специалистов [2, 3]. Ведущее место среди наиболее значимых компонентов этиологии его развития занимает рост удельного веса бесплодных пар, обусловленный распространённостью неблагоприятных состояний репродуктивного здоровья, в связи с чем в течение уже длительного периода времени в Российской Федерации остается актуальным вопрос эффективного лечения бесплодия [4, 5].

В настоящее время широкое распространение современных методов лечения бесплодия путем вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в том числе с применением методик ИКСИ при мужском факторе бесплодия, а также с применением технологий донорства половых клеток (ооцитов, спермы, эмбрионов) дает возможность супружеской паре в значительной части случаев бесплодия стать родителями. При этом стоит отметить, что причиной обращения за медицинской помощью с использованием ВРТ является не только женское бесплодие, но и ограничения репродуктивных функций мужчины. Согласно данным отечественных исследователей частота роли мужского фактора бесплодия может достигать 50 % [6–13].

Однако ни в мире, ни в Российской Федерации до настоящего времени не сформировано четкого однозначного представления о распространённости мужского бесплодия [14, 15]. В имеющихся публикациях представлены разрозненные и несистематизированные данные. Заболеваемость мужским бесплодием населения значительно отличается в регионах Российской

Федерации, что в том числе связано с недостаточно корректным учетом мужского бесплодия в медицинских организациях, особенно частной системы здравоохранения [16]. В сложившихся условиях весьма затруднительным является формирование подходов к планированию организации медицинской помощи при заболеваниях этой группы, в том числе специализированной андрологической медицинской помощи, для оказания содействия бесплодным мужчинам в решении проблем своевременного получения медицинской помощи должного объема и качества [7, 16–19].

Выявление основных проблем в организации медицинской помощи мужчинам при лечении бесплодия в рамках поиска предложений по совершенствованию ее предоставления в современных условиях является предметом настоящего исследования.

Цель исследования – выявить основные проблемы в организации медицинской помощи с использованием ВРТ путем проведения опроса пациентов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анонимный опрос мужчин (мужей, партнеров), участвующих в получении медицинской помощи с использованием ВРТ (ЭКО, ЭКО+ИКСИ) в медицинских организациях на территории Санкт-Петербурга. Специально разработанная анкета включала паспортную часть (возраст, социальное и семейное положение, место жительства), а также оценку участниками опроса их информированности, доступности и качества медицинской помощи на различных этапах ее предоставления. Вопросы этического характера в используемой в исследовании анкете не отражались. Получено информированное согласие анкетированных на участие в исследовании. Объем и возрастной состав квотной выборки пациентов, включенных в исследование, был определен путем оценки объемов соответствующей медицинской помощи, предоставленной в медицинских организациях Санкт-Петербурга в 2021 году в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. В рамках опроса изучено мнение мужчин – партнеров женщин с женским фактором бесплодия и пациентов с мужским фактором бесплодия. Общее число наблюдений составило 297 человек.

Полученные данные статистически обработаны с расчетом интенсивных и экстенсивных показателей, средних величин ( $M \pm \delta$ ) с риском ошибки 0,05, оценкой значимости различий по  $t$ -критерию Стьюдента. Исходные данные имели нормальное распределение.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст мужчин, принявших участие в социологическом опросе, составил  $36,5 \pm 3,4$  года, возрастные группы распределились следующим образом: 25–29 лет – 6,1 %, 30–35 лет – 37,9 %, 36–40 лет – 38,8 %, 41 год и старше – 17,2 %.

В анкетах при проведении опроса Санкт-Петербург в качестве места своего жительства обозначили 66,1 % респондентов, остальные 33,9 % – это жители иных регионов, в том числе 18,8 % из них – жители Северо-Западного федерального округа, которые активно обращаются за получением медицинской помощи в медицинские организации на территории Санкт-Петербурга.

Период обследования перед проведением процедур ВРТ, как правило, продолжителен. В сроки, не превышающие 6 месяцев, оно было завершено только у 14,2 % пациентов, в том числе в равных долях случаев мужчины обследовались менее 1 месяца и от 1 до 6 месяцев (по 7,1 % соответственно). Наряду с этим каждому десятому респонденту (10,7 %) заключение о состоянии здоровья (то есть постановка диагноза) было предоставлено в период от 6 месяцев до 1 года. Почти 2/3 (68,0 %) мужчин, принявших участие в опросе, проходили предварительное обследование более 1 года.

В соответствии с установленным порядком [20] обследование пациентов должно проводиться в медицинской организации, предоставляющей мужчинам первичную медико-санитарную помощь по месту жительства, бесплатно. Результаты опроса показали, что в поликлинике по месту жительства у врача-уролога по полису обязательного медицинского страхования наблюдались только 31,0 % пациентов. Еще 17,3 % пациентов получали медицинскую помощь в районной поликлинике на возмездной для них основе (платные медицинские услуги). Наряду с этим более трети (34,5 %) респондентов проходили предварительное обследование платно в коммерческой медицинской организации, а еще 17,2 % наблюдались на возмездной основе в иных медицинских организациях (федеральные и ведомственные клиники).

Важно отметить, что при получении медицинской помощи у врача-уролога в поликлинике по месту жительства по полису обязательного медицинского страхования в отдельных случаях мужчинам приходится выполнять назначенные им диагностические исследования за счет собственных средств, в том числе лабораторные анализы, включенные в обязательный перечень при подготовке к процедуре ЭКО, в том числе ЭКО с ИКСИ, которые должны выполняться в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [20, 21]. Так, в 55,2 % случаях пациенты – жители Санкт-Петербурга и в 64,4 % пациенты – жители иных регионов вынуждены были выполнять за счет собственных средств спермограмму ( $t = 3,7$ ;  $p = 0,02$ ).

Средние сроки обследования мужчин при получении ими медицинской помощи в медицинских организациях в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (выполняемые бесплатно для пациентов) достоверно более продолжительные, чем при обследовании в рамках получения платных медицинских услуг:  $13,4 \pm 1,2$  месяцев и  $10,3 \pm 0,9$  месяцев соответственно ( $t = 4,7$ ,  $p = 0,02$ ).



Рис. 1. Частота ответов респондентов-мужчин о причинах обращения за платными медицинскими услугами на этапе обследования перед получением медицинской помощи с использованием ВРТ (на 100 опрошенных)

Менее продолжительные сроки обследования не являются единственной причиной, по которой пациенты выбирают получение медицинской помощи на возмездной для них основе. Среди основных причин обращения за медицинской помощью на платной основе лицами мужского пола в рамках опроса были обозначены:

- длительные сроки ожидания консультации врача-уролога и диагностических обследований в поликлинике по месту жительства (31,4 на 100 опрошенных),
- отсутствие возможности выполнения всех необходимых обследований и консультаций по месту жительства бесплатно (26,3 на 100 опрошенных),
- наличие очередей в государственных медицинских организациях (16,8 на 100 опрошенных),
- отсутствие индивидуального подхода к каждому пациенту (12,1 на 100 опрошенных),
- недостаточное доверие к государственной системе здравоохранения (9,3 на 100 опрошенных).

Также оказалось, что в значительном числе случаев мужчины обращаются в медицинские организации для получения платных медицинских услуг в связи с желанием сохранить конфиденциальность своего обращения за медицинской помощью, в которой они нуждаются перед участием в программах ВРТ. Частота таких ответов составила 19,3 на 100 опрошенных (рис. 1).

В целом мужчины, получившие медицинскую помощь перед проведением процедуры ЭКО на платной основе, более высоко оценивают деятельность этих медицинских организаций по сравнению с медицинскими организациями, предоставляющими первичную медико-санитарную помощь по месту жительства пациента бесплатно. По результатам оценки деятельности медицинских организаций по предоставлению платных медицинских услуг, доля отметок «отлично» составила 32,8 %, отметок «хорошо» – 56,6 %, отметок «удовлетворительно» – 10,6 %,

отметок «плохо» не было. По результатам оценки деятельности медицинских организаций, где мужчины проходили обследование по территориально-участковому принципу бесплатно, отметку «отлично» поставили только 14,3 % респондентов, оценку «хорошо» – 60,7 % опрошенных, «удовлетворительно» – 10,7 % (рис. 2). Работу медицинской организации как «плохую» отметили 14,3 % мужчин ( $t = 4,9$ ,  $p = 0,03$ ).

Среди причин, наиболее негативно характеризующих работу медицинских организаций, мужчины, проходившие подготовку к ВРТ, отметили:

- необходимость оплачивать отдельные диагностические и лабораторные исследования – 27,4 на 100 опрошенных;
- длительные сроки ожидания консультаций врача-уролога – 24,1 на 100 опрошенных;
- длительные сроки ожидания диагностических обследований – 18,9 на 100 опрошенных;
- несоблюдение работниками медицинской организации норм этики и деонтологии – 16,5 на 100 опрошенных;
- отсутствие возможности обсудить с врачом проблемы психоэмоционального характера, сопровождающие в отдельных случаях пациентов – 9,6 на 100 опрошенных;
- прочие причины – 12,3 на 100 опрошенных.

В рамках опроса была проведена оценка психологического состояния пациентов-мужчин, участвующих в проведении процедуры ЭКО и ЭКО с использованием ИКСИ. Только 23,1 % из них отметили, что особого беспокойства в период получения медицинской помощи не испытывали. Вместе с тем в 38,5 % случаев респонденты указали, что они отмечали волнение по поводу необходимости обращения за медицинской помощью. Особенно высокие значения показателя тревожности отмечены у мужчин на последних этапах. При ожидании результа-



Рис. 2. Оценка респондентами качества работы медицинских организаций по обследованию пациентов перед проведением получением медицинской помощи методом ВРТ

тов анализа крови женщины на определение уровня хорионического гонадотропина человека, который является маркером наступившей беременности, а также при ожидании результатов ультразвукового исследования органов малого таза женщины, выполняемого для подтверждения наличия, локализации и состояния беременности, мужчины в отдельных случаях испытывали непреодолимое волнение (26,5 % и 15,4 % соответственно).

Несмотря на значительную долю пациентов, испытывающих психологический дискомфорт при обращении за медицинской помощью в рамках подготовки к получению медицинской помощи методами ВРТ, большинство из опрошенных (75,9 %) указали, что не нуждались в помощи профессиональных психологов для корректировки своего состояния и к помощи специалиста, соответственно, не обращались. При этом 17,3 % опрошенных пациентов отметили, что в такой помощи нуждались, однако обращались к соответствующим специалистам только 1,8 % из них (к штатному специалисту женской консультации, к частному психологу). Среди причин, по которым мужчины к профессиональным психологам не обращались, 17,3 % указали на ограниченную доступность этого вида помощи ввиду ее платности, а также отсутствие информированности о возможности посетить такого специалиста, о месте предоставления соответствующей помощи.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование позволило по результатам опроса сформировать на современном этапе развития системы отечественного здравоохранения представление о проблемах в организации медицинской помощи мужчинам, принимающим участие в проведении процедур ВРТ.

Обращает на себя внимание, что в круп-

ном федеральном центре, которым является Санкт-Петербург, располагающим развитой сетью медицинских организаций различных форм собственности, получает медицинскую помощь с использованием методик ВРТ значительное число жителей иных регионов. Это свидетельствует об ограниченных возможностях близлежащих субъектов Российской Федерации в предоставлении соответствующей медицинской помощи.

Несмотря на установленный Министерством здравоохранения Российской Федерации порядок предоставления медицинской помощи с использованием методик вспомогательных репродуктивных технологий [20] и действующие нормы по гарантиям бесплатного оказания медицинской помощи мужскому населению при подготовке к проведению ВРТ, в значительной части случаев эти услуги пациенты получают на возмездной для них основе. Ограничения доступности медицинской помощи, выражающиеся в несоблюдении принципов, установленных программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, сопровождаются несоблюдением установленных сроков ее ожидания, отсутствием возможности в ряде случаев выполнения необходимого анализа или обследования в медицинской организации по месту жительства и, как следствие, возможности его получения только на платной основе.

Несогласованные принципы организации медицинской помощи мужскому населению, участвующему в получении медицинской помощи с использованием ВРТ, приводят к нарушению ее преемственности: установленные Порядком использования репродуктивных технологий [20] оптимальные сроки прохождения обследования с целью установления причин бесплодия в 6 месяцев соблюдаются в ограниченном числе случаев, что может приводить к вынужденному

повторному прохождению обследований и выполнению клиничко-диагностических процедур, затягивает сроки реализации ВРТ. Учитывая значительный средний возраст вступления супружеских пар в протокол [4, 6], это может серьезно снизить шанс на успешную реализацию процедуры.

В сложившихся условиях пациенты вынуждены обращаться за получением медицинской помощи в рамках платных медицинских услуг, при этом, несмотря на ограничения экономической доступности медицинской помощи в этих случаях, их удовлетворенность взаимодействием с медицинской организацией повышается.

Дефекты в работе медицинских организаций, выявленные по результатам исследования, в том числе по наличию очередей, отсутствию индивидуального подхода к каждому пациенту, несоблюдению медицинскими работниками на должном уровне норм этики и деонтологии, являются основанием для формирования недостаточного доверия пациентов к медицинским организациям, участвующим в реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, что в итоге негативно отражается на имидже государственных медицинских организаций, деятельность которых пациенты оценивают на более низком уровне.

Вынужденное обращение мужчин, участвующих в проведении ВРТ, в сектор медицинских организаций, предоставляющих платные медицинские услуги, ограничивает учет оказанной им медицинской помощи в формах официальной медицинской статистики. Это создает некорректное представление о потребности населения в медицинской помощи по лечению бесплодия, не позволяет сформировать корректные программы планирования ресурсов здравоохранения по выявлению и успешному лечению бесплодия, достижению должного уровня показателей, характеризующих благоприятное развитие демографической ситуации.

Отдельно стоят проблемы психоэмоционального характера, с которыми сталкиваются мужчины, участвующие в получении медицинской помощи с использованием методик ВРТ. Резуль-

таты проведенных ранее отдельными авторами исследований [17, 18, 19] позволили выявить наличие подобных проблем у женщин, проходящих лечение бесплодия с использованием методик вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе прибегающих к лечению методом ЭКО. Однако настоящее исследование установило наличие подобных проблем, требующих действенных решений, и у мужчин. При этом результаты, полученные в исследовании, подтверждают, что организованные в настоящее время подходы к работе медицинских организаций указанное направление деятельности не охватывают, а доступность профессиональной помощи психологов весьма ограничена, особенно в условиях получения пациентами медицинских услуг в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило сформировать представление об основных проблемах в организации медицинской помощи, с которыми сталкиваются мужчины, проходящие обследование и лечение бесплодия, в частности при подготовке к ВРТ. Несмотря на наличие установленного на уровне Министерства здравоохранения Российской Федерации порядка оказания медицинской помощи пациентам этой группы, отсутствие согласованных подходов, в том числе возможности выполнения необходимых пациентам исследований в медицинских организациях регионального уровня, приводит к ограничениям доступности этого вида медицинской помощи, что препятствует достижению результативных показателей лечения бесплодия.

Выявленные проблемы требуют принятия со стороны органов исполнительной власти в сфере здравоохранения действенных управленческих решений, направленных на их устранение, в том числе отдельное особое внимание должно быть направлено на становление и развитие службы психологического консультирования семейных пар, получающих медицинскую помощь в рамках программ лечения бесплодия, вспомогательных репродуктивных технологий.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. О стратегии национальной безопасности Российской Федерации: указ Президента РФ от 02.07.2021 № 400. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/47046> (дата обращения: 22.09.2022).
2. Демографическая ситуация в России: новые вызовы и пути оптимизации: национальный демографический доклад / под ред. С.В. Рязанцева. М.: Изд-во «Экон-Информ»; 2019. 79 с.
3. Шестаков Н.В., Крикова А.В., Коньшко Н.А. с соавт. Нормативно-правовые аспекты, регулирующие повышение рождаемости в Российской Федерации. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019;18(4):155–162.
4. Назаренко Т.А. Бесплодный брак. Что может и должен сделать врач женской консультации (клиническая лекция). Российский вестник акушера-гинеколога. 2015;15(3):81–85.
5. Кулаков В.И. Новые технологии и научные приоритеты в акушерстве и гинекологии. Гинекология. 2007;1:5–7.
6. Савельева Г.М., Конопляников А.Г., Гергерт Е.В. с соавт. Прегравидарная подготовка у больных с бесплодием и неэффективностью экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;1(5):43–51.
7. Хайрутдинов К.Н., Ситдыкова М.Э., Зубков А.Ю. Мужское бесплодие – проблема XXI века. Практическая медицина. 2018;6:185.

8. Камалов А.А., Охоботов Д.А., Дзитиев В.К. с соавт. Анализ неудач консервативного лечения клинических форм мужской инфертильности. Уральский медицинский журнал. 2018;9:133–136.
9. Ковалев В.В., Мельникова Н.В. Современные возможности прогнозирования восстановления фертильности при преждевременном снижении овариального резерва в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий. Уральский медицинский журнал. 2018;13:28–32.
10. Кудрявцева Е.В., Потапов Н.Н., Ковалев В.В. Патогенетическое значение мужского фактора при неразвивающейся беременности. Уральский медицинский журнал. 2021;20(3):27–32. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-3-27-32>.
11. Мальгина Г.Б., Беломестнов С.Р. Повышение эффективности прегравидарной подготовки супружеских пар с риском невынашивания беременности. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016;12:18–23.
12. Радченко О.Р., Урузманов А.Р. Алгоритм оценки риска мужского бесплодия в условиях социальной и антропотехногенной нагрузки. Современные проблемы науки и образования. 2011;5:29.
13. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Иммунное мужское бесплодие. Учебное пособие. М.: 2009. 240 с.
14. Winters B.R., Walsh T.J. The Epidemiology of male infertility. Urol Clin Nourth Amer. 2016;41(1):195–204. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2013.08.006>.
15. Craig J.R., Jenkins T.G., Carrell D.T., Hotaling J.M. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. Fertil Steril. 2017;107:848–859. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.115>.
16. Щеплев П.А., Аполихин О.И. Мужское бесплодие. Обсуждение консенсуса. Вестник репродуктивного здоровья. 2010;(3–4):37–44. <https://doi.org/10.14341/brh20103-437-44>.
17. Гольшикина М.С., Геворгян М.М., Николенко В.Н. с соавт. Женское бесплодие как фактор эмоционального расстройства: значение психотерапии в лечении бесплодия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):97–103. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-97-103>.
18. Усачева О.С., Блюм А.И. Индивидуально-личностные особенности женщин, страдающих бесплодием неясной этиологии. Международный студенческий научный вестник. 2017;1:48.
19. Дементьева Н.О., Бочаров В.В. Психологические аспекты исследования женского бесплодия «неясной этиологии». Вестник СПбГУ. 2010;1:25–30.
20. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению: приказ М-ва здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8023-prikaz-o-poryadke-ispolzovaniya-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy-protivopokazaniyah-i-ogranicheniyah-k-ih-primeneniyu> (дата обращения: 22.09.2022).
21. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов: Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2021 г. № 2505. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112310084> (дата обращения: 22.09.2022).

**Сведения об авторах:**

Т. А. Кривошесова – заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий.

**Information about the authors**

T. A. Krivolesova – Head of the Assisted Reproductive Technology Department.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

**Информированное согласие** подписали все участники исследования.

**Informed consent** was signed by all study participants.

Статья поступила в редакцию 15.06.2022; одобрена после рецензирования 28.07.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 15.06.2022; approved after reviewing 28.07.2022; accepted for publication 26.09.2022.

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ У РОДИЛЬНИЦЫ С ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**К.Н. Золотухин<sup>1</sup>, И.Б. Фаткуллина<sup>2</sup>, А.Ю. Лазарева<sup>3</sup>, И.В. Поляков<sup>4</sup>, Ю.Р. Быстрова<sup>5</sup>, А.Р. Мухаметкулова<sup>6</sup>, С.В. Клявлин<sup>7</sup><sup>1,2,3</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия<sup>1-7</sup> Республиканская клиническая больница имени Г. Г. Куватова, Уфа, Россия<sup>1,2</sup> Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Россия<sup>1</sup> [lkbros5@mail.ru](mailto:lkbros5@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6412-5262><sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5723-2062><sup>3</sup> [lazarevaayu@mail.ru](mailto:lazarevaayu@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8299-0268><sup>4</sup> [pig1971@rambler.ru](mailto:pig1971@rambler.ru)<sup>5</sup> [ur2002@mail.ru](mailto:ur2002@mail.ru)<sup>7</sup> [klyavlin1994@inbox.ru](mailto:klyavlin1994@inbox.ru)**Аннотация**

**Введение.** Гипертензивные расстройства во время беременности – одна из главных причин материнской смертности в мире. К неблагоприятному исходу может привести как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, приведшая к массивному кровотечению на фоне плацентарной недостаточности согласно теории плацентарной ишемии, так и срыв компенсаторных механизмов, приводящий к полиорганной недостаточности. В основе патогенеза повреждения легких при преэклампсии лежит активация перекисного окисления липидов. Ввиду чего одним из компонентов комплексной терапии тяжелого поражения легких может быть применение веновенозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), которая является способом экстракорпоральной поддержки газообменной функции у пациентов с жизнеугрожающей острой дыхательной недостаточностью, сопровождаемой выраженной артериальной гипоксемией и гиперкапнией. **Цель работы** – демонстрация возможности применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в комплексной терапии тяжелого поражения легких у пациентки с полиорганной недостаточностью, вызванной тяжелой преэклампсией. **Материалы и методы.** Представлено клиническое наблюдение характера течения полиорганной недостаточности и поражения легких у родильницы с тяжелой преэклампсией, проанализированы анамнез жизни, заболевания, использованные методики диагностики и лечения. **Результаты и обсуждение.** Описанный клинический случай демонстрирует возможность успешного применения метода экстракорпоральной мембранной оксигенации в сочетании с ранней заместительной почечной терапией, респираторной терапией и нутритивной поддержкой у пациентки с тяжелым поражением легких на фоне полиорганной недостаточности, вызванной тяжелой преэклампсией. **Заключение.** Необходимо как можно раньше использовать экстракорпоральные методики замещения жизненно важных функций у пациентов с тяжелым поражением легких на фоне полиорганной недостаточности, вызванной тяжелой преэклампсией.

**Ключевые слова:** преэклампсии, отслойка плаценты, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), полиорганная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)

**Для цитирования:** Золотухин К.Н., Фаткуллина И.Б., Лазарева А.Ю., Поляков И.В., Быстрова Ю.Р., Мухаметкулова А.Р., Клявлин С.В. Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации у родильницы с тяжелой преэклампсией. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):88-93. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-88-93>.

@ Золотухин К.Н., Фаткуллина И.Б., Лазарева А.Ю., Поляков И.В., Быстрова Ю.Р., Мухаметкулова А.Р., Клявлин С.В.  
@ Zolotukhin K.N., Fatkullina I.B., Lazareva A.Yu., Polyakov I.V., Bystrova Yu.R., Mukhametkulova A.R., Klyavlin S.V.

Clinical case

**EXPERIENCE OF EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION IN A LABORING WOMAN WITH SEVERE PREECLAMPSIA**K.N. Zolotukhin<sup>1</sup>, I.B. Fatkullina<sup>2</sup>, A.Yu. Lazareva<sup>3</sup>, I.V. Polyakov<sup>4</sup>, Yu.R. Bystrova<sup>5</sup>, A.R. Mukhametkulova<sup>6</sup>, S.V. Klyavlin<sup>7</sup><sup>1,2,3</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russia<sup>1-7</sup> G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia<sup>1,2</sup> Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia<sup>1</sup> lkbros5@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6412-5262><sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5723-2062><sup>3</sup> lazarevaayu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8299-0268><sup>4</sup> pig1971@rambler.ru<sup>5</sup> ur2002@mail.ru<sup>7</sup> Klyavlin1994@inbox.ru**Abstract**

**Introduction.** Hypertensive disorders during pregnancy are one of the main causes of maternal mortality in the world. Both premature detachment of the normally located placenta, which led to massive bleeding on the background of placental insufficiency, according to the theory of placental ischemia, and disruption of compensatory mechanisms, leading to multiple organ failure, can lead to an unfavorable outcome. The pathogenesis of lung damage in preeclampsia is based on the activation of lipid peroxidation. Therefore, one of the components of complex therapy of severe lung damage may be the use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), which is a method of extracorporeal support of gas exchange function in patients with life-threatening acute respiratory failure, accompanied by severe arterial hypoxemia and hypercapnia. **The aim** of the work is to demonstrate the possibility of using extracorporeal membrane oxygenation in the complex therapy of severe lung damage in a patient with multiple organ failure caused by severe preeclampsia. **Materials and methods.** A clinical observation of the nature of the course of multiple organ failure and lung damage in a laboring woman with severe preeclampsia is presented, her life history, diseases, diagnostic and treatment methods used are analyzed. **Results and discussion.** The described clinical case demonstrates the possibility of successful application of extracorporeal membrane oxygenation in combination with early renal replacement therapy, respiratory therapy and nutritional support in a patient with severe lung damage against the background of multiple organ failure caused by severe preeclampsia. **Conclusion.** It is necessary to use extracorporeal replacement techniques of vital functions replacement as early as possible in patients with severe lung damage against the background of multiple organ failure caused by severe preeclampsia.

**Keywords:** preeclampsia, placental abruption, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), multiple organ failure, pulmonary embolism (PE)

**For citation:**

Zolotukhin K.N., Fatkullina I.B., Lazareva A.Yu., Polyakov I.V., Bystrova Yu.R., Mukhametkulova A.R., Klyavlin S.V. Experience of extracorporeal membrane oxygenation in a laboring woman with severe preeclampsia. Ural medical journal. 2022;21(5):88-93. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-88-93>

**ВВЕДЕНИЕ**

По данным литературы одной из главных причин материнской смертности является преэклампсия, этот показатель составляет 12–15 %, а в развивающихся странах достигает 30 % в структуре материнской смертности [1]. На современном этапе развития медицины преэклампсию можно рассматривать как модель полиорганной недостаточности на фоне срыва компенсаторных адаптационных механизмов, сопровождающих беременность [2]. Важным патогенетическим звеном преэклампсии является активация перекисного окисления липидов, сопровождающаяся повышением концентрации липопротеидов низкой плотности, которые оказывают прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов, в том числе и легких [2]. Периоперационный стресс, острая кровопотеря, массивная трансфузия компонентов крови увеличивают частоту развития респираторного дистресс-синдрома, что ведет к ухудшению прогноза заболевания.

Одним из компонентов комплексной терапии тяжелого поражения легких может быть применение веновенозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (далее ЭКМО), которая является способом экстракорпоральной поддержки газообменной функции у пациентов с жизнеугрожающей острой дыхательной недостаточностью, сопровождаемой выраженной артериальной гипоксемией и гиперкапнией [3, 4].

Цель работы – демонстрация возможности применения ЭКМО в комплексной терапии тяжелого поражения легких у пациентки с полиорганной недостаточностью, вызванной тяжелой преэклампсией.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Представлено клиническое наблюдение характера течения полиорганной недостаточности и поражения легких у роженицы с тяжелой преэклампсией, проанализированы анамнез жизни, заболевания, использованные методики диагностики и лечения.

Исследование проведено в соответствии с этическими и юридическими нормами, в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 года. Пациентка предоставила добровольное информированное согласие на использование материалов в научных целях.

Пациентка К., 24 лет, находилась на стационарном лечении в отделении гинекологии ГБУЗ Республиканской клинической больницы имени Г. Г. Куватова, (республика Башкортостан, город Уфа) с 05.07.2021 по 09.08.2021 с диагнозом: «Беременность 21 неделя. Тяжелая преэклампсия. Преждевременная отслойка плаценты. Антенатальная гибель плода. Осложнение: Геморрагический шок 3 степени, декомпенсированный. Метрорфлеботомбоз. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени. Синдром полиорганной недостаточности: Острая почечная недостаточность, в стадии олигурии. Респираторный дистресс-синдром, тяжелое течение. ДВС-синдром».

Из анамнеза известно, что беременная поступила в ЦРБ по месту проживания с клиникой тяжелой преэклампсии. Для дальнейшего лечения в соответствии с порядком маршрутизации пациентка переведена в ЦРБ второго уровня, где была в экстренном порядке выполнена операция кесарево сечение, перевязка маточных сосудов, яичниковых артерий с обеих сторон согласно действующим клиническим рекомендациям [5, 6]. Операция сопровождалась массивной кровопотерей объемом 2700 мл. В раннем послеоперационном периоде у пациентки развилось острое повреждение почек, для лечения которого пациентка была переведена в отделение анестезиологии и реанимации № 1 (ОАР № 1) Республиканской клинической больницы имени Г. Г. Куватова.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Объективно на момент поступления у пациентки отмечались подкожные геморрагические кровоизлияния на конечностях и по телу, выраженные отеки конечностей с нарушением микроциркуляции, нарушение сознания по типу умеренного оглушения (оценка по шкале ком Глазго – 12 баллов), артериальная гипертензия АД-180 и 120 мм рт. ст. Синусовая тахикардия ЧСС = 110–120 ударов в минуту. Пациентке проводилась респираторная терапия аппаратом Puritan Bennett 840 в режиме SIMV + PS, с параметрами вентиляции Vt – 550 мл, f = 24/мин, FiO<sub>2</sub> = 50 %, Preak = 35 см H<sub>2</sub>O, PEEP = 8 см H<sub>2</sub>O, PS = 15 см H<sub>2</sub>O. Анурия. Состояние расценивалось как крайне тяжелое, обусловленное синдромом полиорганной недостаточности: острым повреждением почек, дыхательной недостаточностью, гемодинамическими нарушениями. SOFA = 6 баллов; APACHE II = 22 балла, с вероятной летальностью более 55 %.

Поскольку у пациентки диагностировано острое повреждение почек (шкала RIFLE = F) в первые сутки поступления начата почечная заместительная терапия аппаратом Fresenius Multifiltrate в режиме CVVHDF (непрерывная веновенозная гемодиализация), скорость кровотока 200 мл/мин, использовалась цитратно-кальциевая антикоагуляция. Скорость УФ от 300 мл/час в первые дни процедуры до

100 мл/час в конце процедуры. Длительность заместительной почечной терапии составила 12 суток.

Пациентка на следующий день после поступления в ОАР № 1 была включена в программу нутритивной поддержки согласно протоколу, принятому в отделении реанимации, основанному на международных рекомендациях по нутритивной поддержке [7, 8]. Пациентке был установлен назоинтестинальный зонд за связку Трейца и начато кормление. Нутритивная поддержка проводилась до перевода пациентки в профильное отделение. В качестве питательной смеси использовали в первые 5 суток умеренно гиперкалорическую смесь с высоким содержанием белка 10 г/100 мл, далее перешли на умеренно гиперкалорическую смесь с повышенным содержанием белка 7,5 г/100 мл. Энергопотребность пациентки рассчитывали методом непрямой калориметрии с использованием метаболического блока монитора МПР6-03-«Тритон» [8].

Объем хирургической помощи пациентке составил ряд оперативных вмешательств по экстренным показаниям: на этапе ЦРБ было выполнено кесарево сечение с перевязкой маточных артерий на фоне клиники тотальной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, на третьи сутки от момента поступления в РКБ имени Г. Г. Куватова – экстирпация матки с трубами, дренирование брюшной полости и малого таза в связи с развитием метротромбофлебита, на пятые сутки – наложение трахеостомии, на 10-е сутки – релапаротомия, перевязка внутренних подвздошных артерий, ушивание культи влагалища, санация, дренирование брюшной полости и малого таза в связи со значительным удлинением времени свертывания крови и клиникой внутрибрюшного кровотечения на фоне процедуры ЭКМО.

На третьи сутки нахождения пациентки в ОАР № 1 на фоне проводимой ИВЛ (в режиме VC, с параметрами вентиляции Vt – 450 мл, f = 22/мин, FiO<sub>2</sub> = 100 %, Preak = 25 см H<sub>2</sub>O, PEEP = 15 см H<sub>2</sub>O) отмечались десатурация до 65 %, выраженная гиперкапния и гипоксемия, снижение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = 79 (PaO<sub>2</sub> = 55 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub> = 65 мм рт. ст.), выраженный респираторный ацидоз (лактат в артериальной крови = 8 ммоль/л). По степени распространенности процесса компьютерная томограмма легких пациентки соответствует картине КТ 4, то есть поражению более 75 % легочной ткани. По нашему мнению, на фоне нарастания системной воспалительной реакции, прогрессирования острого повреждения почек и ДВС-синдрома усилилось повреждение эндотелия сосудов легких с дальнейшим увеличением их проницаемости и декомпенсацией кислородтранспортной функции легочной системы. Пациентка была оценена на 8 баллов по шкале SOFA, 12 баллов по шкале Мюррей, по шкале RESP (Respiratory ECMO Survival Prediction) – класс риска IV с вероятностью выживаемости 33 %. Таким образом, согласно международным рекомендациям ELSO [9] диагностированы прямые показания для процедуры ЭКМО и начато проведение веновенозной ЭКМО. Использовалась система для вспомогательного кровообращения DELTASTREAM, MEDOS (Германия). Дренажная канюля заведена в верхнюю полую вену, возвратная – в правую внутреннюю яремную вену под УЗИ навигацией. Про-

Таблица 1

Динамика показателей волюмического статуса

Измеряемый параметр	Процедура ЭКМО, сутки						
	1	2	3	4	5	6	7
Индекс внутригрудного объема крови, 850–1000 мл/м <sup>2</sup>	1570	1688	1388	1106	850	812	700
Индекс внесосудистой воды легких, 3–7 мл/кг	17	21	19	10	9	8	6
Индекс проницаемости сосудов легких, 1–3	2,7	5	4,8	4,1	3,9	3,1	2,3

Таблица 2

Динамика показателей кислотно-щелочного и газового состава артериальной крови

Измеряемый параметр	Процедура ЭКМО, сутки						
	1	2	3	4	5	6	7
pH артериальной крови	7,17	7,29	7,33	7,35	7,38	7,4	7,44
pO <sub>2</sub> артериальной крови, мм.рт.ст.	55	98	118	120	132	149	188
pCO <sub>2</sub> артериальной крови, мм рт. ст.	65	48	44	38	35	34	32

Таблица 3

Динамика биохимических показателей

Измеряемый параметр	Процедура ЭКМО, сутки						
	1	2	3	4	5	6	7
Альбумин, г/л	17	19	18	20	22	24	28
Креатинин, мкмоль/л	288	312	266	238	209	183	154
Мочевина, ммоль/л	25	26	22	19	17	15	12

Таблица 4

Динамика показателей коагулограммы

Измеряемый параметр	Процедура ЭКМО, сутки						
	1	2	3	4	5	6	7
Фибриноген, г/л	1,2	1,1	1,4	1,6	2,3	2,4	3,5
АЧТВ, с	176	192	167	154	108	82	63
Протромбиновое время, с	49	54	50	36	27	24	19

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Таблица 5

Динамика оценки тяжести состояния пациентки

Оценочные шкалы	Пребывание пациентки в ОАР №1, сутки				
	1	3	5	10	15
SOFA, баллы	6	12	8	2	1
APACHE II, баллы	22	28	24	18	16
Murray, баллы	8	12	6	1	0

цедура ЭКМО проводилась на фоне антикоагулянтной терапии с использованием непрерывной инфузии гепарина в дозировке 20000 ЕД/сутки. После старта ЭКМО сатурация пациентки поднялась до 100 %, через час после начала процедуры PaO<sub>2</sub> повысилось до 85 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub> снизилось до 55 мм рт. ст., лактат в артериальной крови уменьшился до 6 ммоль/л. Далее был произведен подбор оптимальной объемной скорости перфузии, которая составила 1,8–2,4 л/мин. Оптимизированы параметры ИВЛ (SIMV + PS, с параметрами вентиляции Vt – 280 мл, f = 20/мин, FiO<sub>2</sub> = 40 %, P<sub>реак</sub> = 20 см H<sub>2</sub>O, PEEP = 12 см H<sub>2</sub>O, PS = 15 см H<sub>2</sub>O.).

Пациентке в первые сутки нахождения в ОАР № 1 был установлен монитор PiccoPlus (технология PULSION Medical Systems AG) для оценки волюмического статуса [10]. На вторые сутки отмечался рост показателей внесосудистой воды в легких (табл. 1), что мы связываем с усилением проницаемости поврежденного легочного эндотелия.

На пятые сутки после подключения ЭКМО отмечали практически в два раза уменьшение показателей объема внесосудистой жидкости в легких и их нормализацию на седьмые сутки на фоне проводимой терапии.

В течение первых двух суток проведения ЭКМО у пациентки отмечался выраженный декомпенсированный респираторный ацидоз, и практически полное восстановление показателей на седьмые сутки (табл. 2).

Динамика биохимических показателей имела устойчивую тенденцию к восстановлению нормальных значений на фоне проводимой терапии (табл. 3).

На третьи сутки у пациентки отмечалось усиление гипокоагуляции, устойчивая тенденция к нормокоагуляции на пятые сутки и практически нормализация показателей на седьмые сутки (табл. 4).

На седьмые сутки проведения ЭКМО у пациентки отмечалась выраженная положительная динамика: восстановление сознания (15 баллов по шкале ком

Глазго), стабилизация артериального давления в пределах нормальных значений, нормализация диуреза. Положительная динамика рентгенологической картины легких – регрессия проявлений ОРДС (оценка по шкале Mugaу = 3 балла).

Наблюдался регресс синдрома полиорганной недостаточности и повреждения легких (табл. 5).

Через семь суток после успешного прохождения теста на отключение от ЭКМО произведена эксплантация канюль. Продолжена респираторная реабилитация еще в течение двух суток. Еще через двое суток пациентка деканюлирована, восстановлено физиологическое дыхание через естественные дыхательные пути. На 25-е сутки пациентка была переведена из ОАР № 1 в отделение гинекологии, на 35-е сутки выписана на амбулаторное лечение под наблюдение участкового терапевта.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует успешное применение сочетания продленной непрерывной венозной гемодиализации и веновенозной ЭКМО. Однако у пациентов с одновременным поражением почек, легких и нарушением свертываемости прогноз достаточно неблагоприятный. По данным литературы имеются сообщения о потенциальных преимуществах для выживания при применении ЭКМО у пациентов с острым легочным повреждением на фоне полиорганной недостаточности [11, 12, 13]. В заключении экспертной группы

по результатам рандомизированного контролируемого исследования (CESAR) по применению ЭКМО констатируется необходимость его использования при тяжелом ОРДС у пациентов в критическом состоянии [14, 15]. Таким образом, сочетание венозной гемодиализации и раннее применение веновенозной ЭКМО может быть расценено как наиболее эффективная методика жизнеобеспечения при острой дыхательной недостаточности у пациентов в критическом состоянии. Описанный клинический случай демонстрирует возможность успешного применения метода экстракорпоральной мембранной оксигенации в сочетании с ранней заместительной почечной терапией, респираторной терапией и нутритивной поддержкой у пациентки с тяжелым поражением легких на фоне полиорганной недостаточности, вызванной тяжелой преэклампсией.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует возможность использования методики веновенозной ЭКМО для дополнительной респираторной поддержки функции поврежденных легких при неэффективности ИВЛ. Учитывая тяжесть состояния и возможный негативный прогноз исхода критического состояния необходимо как можно раньше использовать экстракорпоральные методики замещения жизненно важных функций у пациентов с тяжелым поражением легких на фоне полиорганной недостаточности, вызванной тяжелой преэклампсией.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2015 году. Справочник Министерства здравоохранения Российской Федерации. М.: 2016. 33 с.
2. Бахтина Т.П., Грядасов Г.Л., Ковалев В.В., Горбачев В.И. Патологические аспекты развития респираторного дистресс-синдрома у беременных с преэклампсией. *Общая реаниматология*. 2010;6(5):11. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-5-11>.
3. Gattinoni L., Haren F., Larsson A., et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *Jama*. 2016;315(8):788.
4. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. с соавт. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»). *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(2):5–39. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>.
5. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях: клинические рекомендации. М., 2018. URL: <http://perinatcentr.ru/files/42.pdf> (дата обращения: 22.09.2022).
6. Фаткуллина И.Б., Ящук А.Г., Фаткуллина Ю.Н., Лазарева А.Ю. Современные подходы к органосохраняющему хирургическому гемостазу при акушерских кровотечениях. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2021;70(3):115–120. <https://doi.org/10.17816/JOWD41753>.
7. Золотухин К.Н., Поляков И.В., Самородов А.В. Мониторинг энергозатрат у пациентов с печеночной недостаточностью после абдоминальных оперативных вмешательств в условиях ОРИТ. *Тольяттинский медицинский консилиум*. 2013;1–2:15–18.
8. Поляков И.В., Лейдерман И.Н., Золотухин К.Н. Проблема белково-энергетической недостаточности в отделении реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля. *Вестник интенсивной терапии*. 2017;1:57–67.
9. Tonna J.E., Abrams D., Brodie D. et al. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO J*. 2021;67(6):601–610. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001432>.
10. Золотухин К.Н., Поляков И.В., Самородов А.В. Сравнительный анализ мониторинга центральной гемодинамики монитором МПР 6-03 «Тритон» и «PICCO plus». *Тольяттинский медицинский консилиум*. 2012;3–4:19–23.
11. Рахматуллина И.Р., Золотухин К.Н., Самородов А.В. Реализация технологий «point-of-care testing» в условиях интенсивной терапии. *Наука и инновации в медицине*. 2017;4(8):23–27.
12. Paden M.L., Conrad S.A., Rycus P.T., Thiagarajan R.R. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J*. 2013;59(3):202–210.
13. Madershahian N., Wittwer T., Strauch J. et al. Application of ECMO in multitrauma patients with ARDS as rescue therapy. *J Card Surg*. 2007;22(3):180–184.
14. Peek G.J., Mugford M., Tiruvoipati R. et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351–1363.

15. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии: клинические рекомендации. Протоколы лечения / под ред. А.В. Куликова, Е.М. Шифмана. М.: «Поли Принт Сервис»; 2021. 640 с. URL: [https://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2022/01/klinicheskie-rekomendacii\\_2021\\_5000-06-3.pdf](https://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2022/01/klinicheskie-rekomendacii_2021_5000-06-3.pdf) (дата обращения: 22.09.2022).

**Сведения об авторах**

Константин Николаевич Золотухин – кандидат медицинских наук;  
Ирина Борисовна Фаткуллина – доктор медицинских наук;  
Анна Юрьевна Лазарева – врач акушер-гинеколог;  
Игорь Вячеславович Поляков – кандидат медицинских наук;  
Юлия Ринатовна Быстрова – врач анестезиолог-реаниматолог;  
Альбина Рифовна Мухаметкулова – врач анестезиолог-реаниматолог;  
Сергей Валерьевич Клявлин – врач анестезиолог-реаниматолог.

**Information about the authors**

Konstantin N. Zolotukhin – Ph.D. in medicine;  
Irina B. Fatkullina – Doctor of Science (Medicine);  
Anna Yu. Lazareva – obstetrician-gynecologist;  
Igor V. Polyakov – Ph.D. in medicine;  
Yulia R. Bystrova – anesthesiologist and intensive care physician;  
Al'bina R. Mukhametkulova – anesthesiologist and intensive care physician;  
Sergey V. Klyavlin – anesthesiologist and intensive care physician.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.  
Ethics approval is not applicable.

**Информированное согласие.** Получено письменное добровольное информированное согласие пациента на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях.  
**Informed consent** for the use of his/her medical data (results of examination, treatment, and observation) for scientific purposes was obtained.

Статья поступила в редакцию 26.07.2022; одобрена после рецензирования 09.08.2022; принята к публикации 26.09.2022.  
The article was submitted 26.07.2022; approved after reviewing 09.08.2022; accepted for publication 26.09.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 5. С. 94-101.  
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 5. P. 94-101.

Обзор литературы  
УДК 616-053.9-084  
DOI 10.52420/2071-5943-2022-21-5-94-101

## ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ФУКОКСАНТИНА

Дмитрий Юрьевич Гребнев<sup>1</sup>, Ирина Юрьевна Маклакова<sup>2</sup>, Диана Ильинична Титова<sup>3</sup>,  
Никита Сергеевич Пермяков<sup>4</sup>

<sup>1-4</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>1,2</sup> Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

<sup>1</sup> dr-grebnev77@mail.ru

<sup>2</sup> makliu@mail.ru

<sup>3</sup> titova23@inbox.ru

<sup>4</sup> drakewilson1337@yandex.ru

### Аннотация

**Введение.** Фукоксантин – один из основных представителей морских каротиноидов, проявляющий широкий спектр биологической активности, включая геропротекторный эффект. Самым частым источником фукоксантина в пищевой промышленности являются диатомовые водоросли (например, *Phaeodactylum tricornutum*). **Цель исследования** – обобщение и анализ данных о механизмах геропротекторного действия фукоксантина. **Материалы и методы.** Представлен анализ публикаций научных исследований, размещенных в базах данных PubMed, E-Library, Google Scholar, ScienceDirect, UpToDate, а также обзор научной литературы за период с 2017 по 2022 год. Отражены результаты применения фукоксантина на культурах клеток животных и человека, где препарат проявил себя в качестве потенциального геропротектора. Критерии включения: приоритет отдавался обзорным и оригинальным статьям, в которых были представлены данные о результатах применения фукоксантина. **Ключевые слова** при поиске публикаций: фукоксантин, геропротектор, окислительный стресс, гормезис. **Результаты и обсуждение.** При углубленном изучении структуры фукоксантина была выяснена его фармакодинамика как потенциального лекарственного препарата. Множество положительных фармакологических эффектов фукоксантина реализуется благодаря наличию в химической структуре алленовой связи. Механизмы фукоксантина оказывают влияние на окислительный стресс и старение организма на разных уровнях организации (молекулярном, клеточном, тканевом, органном). Ухудшение зрения нередко становится проблемой пожилых людей и является одним из свойств старения организма. Гипотеза о том, что фукоксантин реализует геропротекторный эффект за счет цитопротекторного потенциала при окислительном стрессе приобретает наибольшую популярность. Геропротекторное действие фукоксантина на весь организм связано непосредственно с дифференциальной экспрессией генов и изменениями активности молекулярных путей. При транскрипторном анализе эффектов фукоксантина очевидна активация механизмов, связанных с гормезисом. **Заключение.** Исследования показали эффективность использования фукоксантина в качестве терапевтического средства для лечения заболеваний, ассоциированных с процессом старения.

**Ключевые слова:** фукоксантин, геропротектор, старение, окислительный стресс, гормезис

**Для цитирования:** Гребнев Д. Ю., Маклакова И.Ю., Титова Д.И., Пермяков Н.С. Геропротекторные свойства фукоксантина. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):94-101.  
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-94-101>.

@ Гребнев Д. Ю., Маклакова И.Ю., Титова Д.И., Пермяков Н.С.  
@ Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu., Titova D.I., Permyakov N.S.

## GEROPROTECTIVE PROPERTIES OF FUCOXANTHIN

Dmitry Yu. Grebnev<sup>1</sup>, Irina Yu. Maklakova<sup>2</sup>, Diana I. Titova<sup>3</sup>, Nikita S. Permyakov<sup>4</sup><sup>1-4</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia<sup>1,2</sup> Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia<sup>1</sup> dr-grebnev77@mail.ru<sup>2</sup> makliu@mail.ru<sup>3</sup> titova23@inbox.ru<sup>4</sup> drakewilson1337@yandex.ru**Abstract**

**Introduction.** Fucoxanthin is one of the main representatives of marine carotenoids with a wide range of biological activities, including a geroprotective effect. The most common source of fucoxanthin in the food industry is diatomic algae (e.g., *Phaeodactylum tricornutum*). **The aim of the work** was to summarize and analyze the data on the mechanisms of geroprotective action of fucoxanthin. **Materials and Methods.** An analysis of scientific research publications from PubMed, E-Library, Google Scholar, ScienceDirect, UpToDate databases is presented, as well as a review of scientific literature for the period from 2017 to 2022. The results of fucoxanthin use on animal and human cell cultures, where the drug proved to be a potential geroprotector, are reflected. Inclusion criteria: priority was given to review and original articles that presented data on the results of fucoxanthin application. Key words in the search for publications: fucoxanthin, geroprotector, oxidative stress, hormesis. **Results and Discussion.** In-depth study of fucoxanthin structure revealed its pharmacodynamics as a potential drug. Many positive pharmacological effects of fucoxanthin are realized due to the presence of an allene bond in the chemical structure. The mechanisms of fucoxanthin influence oxidative stress and aging at different levels of organization (molecular, cellular, tissue, organ). Deterioration of vision is often a problem of the elderly and is one of the properties of the aging organism. The hypothesis that fucoxanthin realizes a geroprotective effect due to its cytoprotective potential under oxidative stress is the most popular. The geroprotective effect of fucoxanthin on the whole organism is directly related to the differential expression of genes and changes in the activity of molecular pathways. In the transcriptome analysis of fucoxanthin effects, the activation of mechanisms related to hormesis is evident. **Conclusion.** Studies have shown the effectiveness of fucoxanthin as a therapeutic agent for the treatment of diseases associated with the aging process.

**Keywords:** fucoxanthin, geroprotector, aging, oxidative stress, hormesis

**For citation:**

Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu., Titova D.I., Permyakov N.S. Geroprotective properties of fucoxanthin. Ural medical journal. 2022;21(4):94-101. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-94-101>

**ВВЕДЕНИЕ**

Источником фукоксантина являются бурые водоросли [1, 2, 3]. Некоторые из них, включая саргассум (*Sargassum fusiforme*), ламинарию японскую (*Laminaria japonica*), ундарию перистую (*Undaria pinnatifida*), падину тетрастроматическую (*Padina tetrastromatica*), употребляются в Юго-Восточной Азии и европейских странах.

Фукоксантин – это пигмент, имеющий оранжевый цвет, на долю которого приходится более 10 % от предполагаемого общего производства ксантофилловых каротиноидов в природе. Данный пигмент является наиболее распространенным. Самым частым источником фукоксантина в пищевой промышленности являются диатомовые водоросли (например, *Phaeodactylum tricornutum*) [1, 2].

Цель исследования – обобщение и анализ данных о механизмах геропротекторного действия фукоксантина.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В данной статье приводится анализ публикаций научных исследований, представленных

в базах данных PubMed, E-Library, Google Scholar, ScienceDirect, UpToDate, а также обзор научной литературы, датируемой с 2017 по 2022 годы. Обзор отражает результаты применения фукоксантина на культурах клеток животных и человека. При поиске научных публикаций приоритет отдавали обзорным статьям и статьям, изучающим узконаправленное применение фукоксантина. Ключевые слова при поиске публикаций: фукоксантин, геропротектор, окислительный стресс, гормезис.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Молекулярная структура фукоксантина уникальна тем, что включает в себя алленовую связь, ацетильную группу и сопряженный карбонил с 5,6-моноэпоксидом. Среди 700 известных природных каротиноидов химическая структура только 40 содержит алленовую связь. Данная связь наделяет фукоксантин свойством свободной радикалопоглощающей активности. Известно, что антиоксидантная функция фукоксантина реализуется за счет поглощения синглетного молекулярного кислорода и свободных радикалов. Однако фукоксантин не имеет стабильного состояния и легко

разрушается при воздействии нагревания, воздуха и освещения [2, 4].

Фукоксантин обладает сильнейшим антиоксидантным действием, что подтверждают исследования *in vitro*. Это свойство обусловлено наличием в структуре фукоксантина уникальной алленовой связи и кислородных функциональных групп. Такое молекулярное строение характерно для неоксантина, диноксантина, но имеет отличия от множества остальных каротиноидов [5].

Помимо антиоксидантной функции, фукоксантин обладает широким спектром других свойств. В значительной части статей о фукоксантине есть данные о его противоопухолевом, противовоспалительном и антипролиферативном эффектах [1, 2, 3, 4, 5].

Многие исследования показывают эффективность использования фукоксантина для лечения заболеваний, связанных с нарушением функций органов эндокринной системы. Это возможно благодаря способности фукоксантина изменять активность разобщающего белка 1 (UCP1)-термогена [6]. Разобщающий белок был впервые обнаружен в митохондриях адипоцитов бурой жировой ткани. Этот белок нужен млекопитающим, впадающим в спячку, и новорожденным для продукции тепла [6].

Многочисленные исследования показывают, что фукоксантин значительно увеличивает фосфорилирование аденозинмонофосфат (АМФ)-зависимой протеинкиназы (АМРК) и снижает активность ацетил-КоА карбоксилазы в регуляции синтеза жирных кислот. Данный каротиноид также может способствовать липолизу в перисинусоидальных клетках печени Ито, индуцированных олеиновой кислотой и ингибировать липогенез через Sirt1/АМРК-путь (сиртуин-аденозинмонофосфат-зависимая протеинкиназа). Исследование показало, что у экспериментальных животных, получавших фукоксантин, изменился липидный профиль крови, а именно снизилось количество общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП [6]. Результаты этих исследований свидетельствуют о возможной коррекции метаболических биомаркеров старения с помощью фукоксантина.

Результаты экспериментальных исследований показывают, что фукоксантин может в будущем стать эффективным средством профилактики и лечения ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома [7].

Нужно отметить, что фукоксантин является жирорастворимым, то есть для поглощения молекулы фукоксантина требуются жирные кислоты. В результате гидролиза пищеварительными ферментами, липазой и эстеразой холестерина в желудочно-кишечном тракте фукоксантин путем деацетилирования превращается в фукоксантинол. Он всасывается в кишечнике и переносится через лимфатические сосуды аналогично жирным кислотам и жирорастворимым веществам. В печени путем короткоцепочечной дегидрогеназы/редуктазы выделяется амарусиаксантин А. Было подтверждено, что в плазме находятся эти метаболиты [2, 7, 8].

Поскольку фукоксантин может метаболизироваться до фукоксантинола в желудочно-кишечном тракте и далее до амарусиаксантина А в печени, необходимы исследования *in vitro* с использованием метаболитов фукоксантина для детального изучения механизмов благоприятного действия фукоксантина на организм [6].

Так как фукоксантин имеет жирорастворимую природу, его всасывание происходит таким же образом, как и у жирорастворимых витаминов, преимущественно в тонком кишечнике, абсорбция осуществляется в проксимальном отделе [7].

Время элиминации ( $T_{1/2}$ ) у фукоксантинола и амарусиаксантина А разное –  $T_{1/2} = 4,5$  часа и  $T_{1/2} = 6,7$  часов соответственно с учетом перорального введения. Время элиминации из тканей метаболитов фукоксантина отличается. Концентрация в печени обоих метаболитов сократилась относительно быстрее ( $T_{1/2} = 2,5$  часа), в почках оно составило  $T_{1/2} = 6,3$  часа у фукоксантинола и 10,1 часа для амарусиаксантина А. Больше всего элиминация заняло в жировой ткани ( $T_{1/2} = 16-25,5$  часа) [2, 3].

Тот факт, что фукоксантин может достаточно быстро метаболизироваться как перорально, так и путем внутривенной инъекции, свидетельствует о фармакологической активности самого фукоксантина.

Оценка безопасности фукоксантина была доказана экспериментально. Мышам однократно перорально вводили фукоксантин в дозе 1000 и 2000 мг/кг массы тела, что не оказывало токсического эффекта. Пероральное введение фукоксантина в дозах 500 и 1000 мг/кг в течение 1 месяца не вызывало повреждений печени, почек и селезенки. Это исследование на экспериментальных животных свидетельствует о том, что введение фукоксантина безопасно и данный препарат не обладает токсичностью [3].

В последние годы фукоксантин активно изучается в качестве геропротектора. Проведенные исследования о безопасности фукоксантина открывают перспективу его применения в качестве лекарственного препарата, воздействующего на биомаркеры старения человека [9].

Биомаркеры старения представляют собой общий качественный и количественный индикатор функционального состояния человека, именно этим они отличны от факторов риска конкретных возрастзависимых патологий [9]. Классификация биомаркеров строится на основе степени их связи с основными патофизиологическими и терапевтическими процессами. Биомаркеры типа 1 отражают эффект той или иной терапевтической интервенции, например, приема геропротектора [9]. Биомаркеры типа 2 выступают в качестве суррогатов и отражают вероятность успеха выбранной терапии на основе экстраполяции доказательств, полученных в ходе исследований связи данного маркера и тяжести того или иного заболевания [9].

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что геропротекторное действие фукоксантина может быть связано с процессом гормезиса [3, 10]. Теория гормезиса описывает варианты ответа на определенные дозы воздействия. Теория рабо-

тает по биологическому закону Арндта – Шульца, согласно которому слабый раздражитель способен привести к возбуждению, средний – к стимуляции, сильный – к торможению и максимальный – к парализации жизнедеятельности. Стимулирующие гормезис соединения выступают инициаторами адаптивной стресс-реакции, обеспечивающей формирование устойчивости клеток. Активация клеточных механизмов защиты в ответ на умеренный стресс дает благотворное влияние на продолжительность жизни и здоровье [10].

Гормезис связан с активацией киназ и транскрипторных факторов, которые способны вызывать экспрессию генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, белки восстановления ДНК, белки иммунного ответа и другие цитопротекторные факторы [3]. Таким образом, эффект подходов, которые согласно имеющимся данным увеличивают продолжительность жизни, такие как прием фукоксантина, может быть обусловлен запуском механизмов гормезиса [3, 10].

В связи с возможностями фукоксантина как геропротектора огромный интерес вызывает исследование ученых из Тайваньской мемориальной больницы Маккей. В работе исследуется цитопротекторный потенциал фукоксантина при окислительном стрессе. Часть исследования изучает старение эпителиальных клеток пигмента сетчатки глаза, как *in vivo*, так и *in vitro* [11].

Ухудшение зрения нередко становится проблемой пожилых людей и является одним из свойств старения организма. С возрастом фотопротективная способность пигментного эпителия сетчатки значительно снижается, а также наблюдается атрофия апикальных микроворсинок и прогрессирующая потеря клеток. Окислительный стресс является активатором полной остановки пролиферации и повреждения ДНК [9, 11].

Одним из наиболее значимых процессов в старении считают накопление последствий длительного воздействия окислительного стресса [4, 9]. Основными источниками окислительного стресса являются активные формы кислорода (АФК). В процессе перекисного окисления активные формы кислорода вызывают образование гидропероксидов ДНК, белков, липидов [9]. Производимые митохондриями АФК рассматриваются в качестве одного из основных факторов, усиливающих внутриклеточный окислительный стресс, – нарушение баланса между продукцией свободных радикалов и механизмами антиоксидантного контроля [9]. Полагают, что истинной причиной окислительного стресса является не продукция АФК как таковая, а нарушение баланса между их образованием и удалением. Концентрации непосредственно активных форм кислорода в тканях составляют 10<sup>-8</sup>–10<sup>-11</sup> М. Уровни АФК в тканях подвергаются значительным колебаниям под воздействием метаболических и физиологических состояний. Поэтому сами по себе активные формы кислорода не могут служить надежными биомаркерами [9].

В условиях стресса образование АФК значительно усиливается. Так, повышение уровня производства АФК происходит при избытке или нехватке кислорода (гипоксии), воспалении, воз-

действии высоких температур, захватывая практически все патологические состояния организма [9, 10]. Окислительное повреждение митохондрий, включая повреждение их ДНК, является одним из основных механизмов старения, а также сопровождающих его заболеваний. На различных моделях стресса было показано, что долговременный избыток активных форм кислорода свидетельствует о срыве адаптивных механизмов и опосредует различные проявления повреждающего действия экстремальных факторов [3, 9, 10].

Ведущей причиной ухудшения зрения у пожилых людей на данный момент считают возрастную макулярную дегенерацию. Заболевание непосредственно связано с окислительным стрессом у пожилых людей [11].

Для изучения защитного эффекта фукоксантина против дегенерации сетчатки, вызванной йодатом натрия, экспериментальных животных ежедневно обрабатывали фукоксантином перед применением йодата натрия в течение одной недели. Генерация активных форм кислорода в сетчатке крыс, обработанной йодатом, оказалась значительно выше по сравнению с группой без йодата натрия. Также был исследован уровень возрастной макулярной дегенерации в тканях сетчатки. Уровень макулодистрофии в глазной ткани в группе йодата натрия был значительно повышен по сравнению с группой без обработки, но значительно снизился в группах, предварительно обработанных 10 мг/кг фукоксантина [11].

Чтобы изучить ингибирующее влияние фукоксантина *in vivo* на клеточную сенесценцию, животных предварительно обрабатывали фукоксантином в дозе 10 мг/кг 1 раз день в течение недели. Перед обработкой йодатом натрия исследовали гистологические изменения сетчатки. Достоверно известно, что бета-галактозидаза, лизосомальный гидролитический фермент, превращающий лактазу в галактозу, характерен для стареющих клеток [11].

Фермент бета-галактозидаза локализуется в лизосомах и участвует в расщеплении и переваривании лизосомальной системой клетки гликопротеинов и глюкозаминогликанов [9]. В норме этот белок детектируется при pH = 4, однако в старых клетках оказалось, что этот белок детектируется при более высоком значении pH = 6, что вызвано накоплением обычной галактозидазы. Такой белок стали называть старение-ассоциированной бета-галактозидазой. Повышение ее уровня может отражать как функциональный возраст одной клетки, так и состояние ткани, органа и биологический возраст человека [9].

Интенсивная окраска сенесценто-ассоциированной бета-галактозидазы была ярко выражена у экспериментальных животных, индуцированных йодатом натрия, в сравнении с контрольной группой без йодата. Йодат натрия вызывал тяжелейшую дегенерацию сетчатки, данный эффект был подавлен фукоксантином. У животных с дегенерацией сетчатки было обнаружено заметное увеличение количества фоторецепторов и уплотнение наружной оболочки глаза в сравнении с животными, не получавшими фукоксантин [11].

Значительные улучшения свойств и гистологических изменений наблюдали при обследовании группы животных, получивших 10 мг/кг фукоксантина, по сравнению с группой животных, обработанных йодатом натрия [11].

Широко известно, что перекись водорода является мощным индуктором старения и повреждения ДНК. Этот эффект реализуется посредством различных сигнальных каскадов через окислительный стресс [9, 11]. При старении баланс образования и расходования перекисей и других продуктов пероксидного окисления нарушается, что приводит к изменению физико-химических свойств мембранных белков и липидов, изменению активности мембранно-связанных ферментов, нарушению проницаемости мембран (в том числе протонов и ионов кальция) и уменьшению электрической стабильности липидного бислоя мембран. Кроме того, усиление процессов пероксидного окисления способствует изменению состава и структуры липопротеинов сыворотки крови и развитию гиперхолестеринемии [9].

Для исследования степени защиты, обеспечиваемой фукоксантином, от индуцированного окислительного стресса и клеточного старения и повреждения ДНК клетки пигментного эпителия сетчатки предварительно обрабатывали фукоксантином в течение 24 часов. Клеточное старение оценивали с помощью активности бета-галактозидазы. Доля интенсивности бета-галактозидазы значительно увеличилась в культурах клеток сетчатки, обработанных перекисью водорода. Однако в клетках, культивируемых с добавлением фукоксантина до воздействия перекиси водорода количество бета-галактозидазы значительно уменьшилось. Этот результат позволяет сделать вывод, что фукоксантин способен ингибировать старение на клеточном уровне, индуцированное перекисью водорода [11].

Данное исследование показывает, что фукоксантин оказывает цитопротекторное действие на дегенерацию клеток сетчатки в моделях животных и культивируемых клеток. Прием фукоксантина значительно подавлял генерацию активных форм кислорода, снижал уровень макулодистрофии и увеличивал скорость митохондриального метаболизма при повреждениях клеток, вызванных окислительным стрессом [11, 12].

Сейчас большое внимание уделяется выяснению молекулярных механизмов геропротекторной активности фукоксантина, которая возможна благодаря секвенированию общей РНК. Об этом свидетельствует исследование новосибирских ученых [3,5].

Мух дрозофил начиная с первого дня жизни содержали на дрожжевой среде, кормили дрожжевой массой с фукоксантином в концентрации 1 мкМ. Согласно предыдущим исследованиям дозировка 1 мкМ является наиболее удачной, так как при использовании 1 мкМ фукоксантина был получен более выраженный геропротекторный эффект, по сравнению с дозировкой 0,3 и 0,5 мкМ. Контрольная группа получала дрожжевую пасту без фукоксантина. Мух пересаживали на свежую среду дважды в неделю [5].

С помощью секвенирования РНК были получены профили экспрессии 12 тысяч генов. В результате проведенного исследования было выявлено 57 генов, которые дают достоверную реакцию в ответ на обработку фукоксантином. Стоит заметить, что влияние фукоксантина на уровень экспрессии генов у старых мух значительно выше, чем у молодых. Что может четко свидетельствовать о наличии геропротекторного действия фукоксантина [3, 5].

Среди представленных молекулярных путей, индуцированных реакцией с фукоксантином, наблюдались положительные результаты, связанные с продолжительностью жизни, включая МАРК и сигнальные пути Hippo. После проведенных исследований с участием дрозофилы было выяснено, что фукоксантин способен увеличивать продолжительность жизни. Описываются положительные эффекты на локомоторные функции, активацию экспрессии генов стрессоустойчивости у дрозофилы [3].

Поэтому есть основания судить, что фукоксантин на организменном уровне увеличивает продолжительность жизни, что связывается с дифференциальной экспрессией генов и изменением активности молекулярных путей [3].

Для оценки влияния фукоксантина на продолжительность жизни дрозофилы получали 1 мкМ препарата, что приводило к увеличению средней продолжительности жизни самцов дрозофилы на 14,9 % и самок на 6,2 % по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечение [3].

Так как достоверно известно, что у *Drosophila melanogaster* 70 % генов имеют половую диморфную экспрессию, утверждение о том, что такое различие в эффекте продолжительности жизни заключается в генах, сцепленных с полом, нет оснований [7, 13].

Процесс старения и физиологическое здоровье непосредственно связано с размножением, устойчивостью к стрессу, фертильностью, параметрами сна и отдыха, а также функциями желудочно-кишечного тракта [3, 5, 8]. Все эти аспекты оценивались авторами статьи для выявления полного спектра свойств фукоксантина как геропротектора.

Для оценки плодовитости самок разного возраста содержали с молодыми самцами для спаривания в течение 24 часов. Для объективной оценки изменений плодовитости и фертильности один раз в неделю велся подсчет количества яиц, отложенных самками за 24 часа. Для оценки фертильности подсчитывалось количество взрослых мух, развившихся через 10–15 дней после вылупления. Всего было оценено 50 самок для каждого экспериментального критерия [3]. У самок, получавших фукоксантин, наблюдалось значительное увеличение соотношения между фертильностью и плодовитостью. Установлен стимулирующий эффект в дозе 1 мкМ фукоксантина на плодовитость [3].

В качестве физиологического маркера старения дрозофилы оценивалась кишечная проницаемость. Функцию кишечной проницаемости оценивали у 10-недельных дрозофил. Контрольная и экспериментальная группы выдерживались на

окрашенной среде в течение 16 часов. Окрашенная среда была изготовлена на основе дрожжевой среды с применением 2,5%-го метиленового синего. Мухи с повышенной кишечной проницаемостью окрашивались в синий цвет. Несмотря на геропротекторное действие фукоксантина у обоих полов, значительное улучшение барьерной функции кишечника наблюдалось только у самцов дрозофилы. Поскольку повышение проницаемости кишечника сопровождается высоким риском смерти, полученный результат может свидетельствовать о большей продолжительности жизни у самцов [3, 7].

Динамику возрастзависимых изменений локомоторной активности оценивали у дрозофил разного возраста (1, 4, 6 недель). Было установлено, что фукоксантин увеличивал суточную активность молодых самцов на 10 % и снижал активность взрослых особей на 13 %. Также отмечено, что фукоксантин увеличивает продолжительность периодов медленного сна в течение всего ночного времени [3, 7]. Преодоление возрастных нарушений сна является одним из критериев улучшения качества и продолжительности жизни.

Наиболее значимым фактором в старении организма является стресс. Влияние фукоксантина на выживаемость мух в условиях окислительного стресса и в условиях гипертермии также были оценены [3].

Для сравнения динамики выживания мух, обработанных фукоксантином, были построены линии регрессии по средней степени выживания для обеих экспериментальных групп в каждой возрастной группе. Как в контрольной, так и в экспериментальной группах наблюдалась высокая отрицательная зависимость между стрессоустойчивостью и возрастом [5].

Полученный результат объясняется возрастным снижением физиологических функций и снижением стрессоустойчивости. Несмотря на то что фукоксантин изменял смертность мух в стрессовых условиях, этот результат не был регулярным. Поэтому был сделан вывод, что фукоксантин не влияет на возрастное снижение стрессоустойчивости у дрозофил [3]. В некоторых исследованиях все же говорится о влиянии фукоксантина на устойчивость к окислительному стрессу, но при этом его влияние на устойчивость мух к голоданию и гипертермии незначительно [3, 5, 13].

Транскрипторный анализ проясняет молекулярные механизмы действия фукоксантина на всех уровнях организации [3, 5]. Несмотря на то что геропротекторный эффект не имеет зависимости от пола, у самцов он вызывал дифференциальную экспрессию большего числа генов, чем у самок. У самцов фукоксантин оказывает наиболее выраженный эффект на экспрессию генов репли-

кации ДНК, метаболические пути, окислительное фосфорилирование.

Согласно транскрипторному анализу можно предположить связь геропротекторного эффекта с дифференциальной экспрессией генов, участвующих в регуляции продолжительности жизни, аутофагии, гликолиза, процессов трансляции, а также с процессами окислительного фосфорилирования, апоптоза, иммунного ответа на повреждение структуры ДНК [3, 5].

В изучении геропротекторной функции фукоксантина огромную роль играет транскрипторный анализ, именно благодаря ему мы можем наиболее детально изучить молекулярные механизмы действия фукоксантина на уровне всего организма. Эффект продления жизни не зависел от пола, но у самцов дрозофилы фукоксантин вызывал выраженную дифференциальную экспрессию большего числа генов. Проведенное исследование доказывает влияние фукоксантина на экспрессию генов, участвующих в сигнальных путях [5].

В других исследованиях были предприняты попытки оценить показатели экспрессии генов под влиянием высококачественной диеты. Самцы и самки дрозофилы, получавшие диету, демонстрировали наиболее выраженную экспрессию генов по сравнению с дрозофилами, питающимися низкокачественно [13, 14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Секвенирование общей РНК позволяет сделать вывод о влиянии фукоксантина на экспрессию генов, вовлеченных в важнейшие процессы, включая путь регуляции продолжительности жизни, аутофагию, гликолиз, апоптоз, иммунный ответ, нейрогенез. Среди выявленных молекулярных путей наиболее активно на влияние фукоксантина отвечали пути, связанные с продолжительностью жизни.

Из этого следует, что геропротекторное действие фукоксантина на весь организм связано непосредственно с дифференциальной экспрессией генов и изменениями активности молекулярных путей. В ходе исследования также было выяснено, что при транскрипторном анализе эффектов фукоксантина очевидна активация механизмов, связанных с гормезисом.

Исследования показали потенциал фукоксантина в качестве терапевтического препарата для лечения заболеваний, непосредственно связанных с процессом старения. Однако несмотря на отсутствие токсического действия фукоксантина в исследованиях на лабораторных животных, необходимы клинические испытания для определения безопасности потребления фукоксантина человеком.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Liu M., Li W., Chen Y. et al. Fucoxanthin: A promising compound for human inflammation-related diseases. *Life Sci.* 2020;255:117850. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117850>.
2. Khaw Y.S., Yusoff F.Md., Tan H.T. et al. The Critical Studies of Fucoxanthin Research Trends from 1928 to June 2021: A Bibliometric Review. *Mar Drugs.* 2021;19(11):606. <https://doi.org/10.3390/md19110606>.
3. Guvatova Z., Dalina A., Pudova E. et al. Protective effects of carotenoid fucoxanthin in fibroblasts cellular senescence. *Mech Ageing Dev.* 2020;189:111260. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111260>

4. Galasso C, Corinaldesi C, Sansone C. Carotenoids from marine organisms: biological functions and industrial applications. *Antioxidants* (Basel). 2017;6(4):96. <https://doi.org/10.3390/antiox6040096>.
5. Moskalev A, Shaposhnikov M, Zemskaya N. et al. Transcriptome analysis reveals mechanisms of geroprotective effects of fucoxanthin in *Drosophila*. *BMC Genomics*. 2018;19(3):77. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4471-x>.
6. Muradian K, Vaiserman A, Min K.J., Fraifeld V.E. Fucoxanthin and lipid metabolism: a minireview. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:891–897. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.05.010>.
7. Lashmanova E., Proshkina E., Zhikrivetskaya S. et al. Fucoxanthin increases lifespan of *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*. *Pharmacol Res*. 2015;100:228–241. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.08.009>.
8. D’Orazio N, Gemello E, Gammone M.A. et al. Fucoxanthin: a treasure from the sea. *Mar Drugs*. 2012;10:604–616. <https://doi.org/10.3390/md10030604>.
9. Fomenko A, Baranova A, Mitnitsky A. et al. Biomarkers of human aging. SPb: Publishing House «European House»; 2016. 264 c.
10. Peng J, Yuan J.P, Wu C.F, Wang J.H. Fucoxanthin, a marine carotenoid present in brown seaweeds and diatoms: metabolism and bioactivities relevant to human health. *Mar Drugs*. 2011;9(10):1806–1828. <https://doi.org/10.3390/md9101806>.
11. Chen S.J., Lin T.B., Peng H.Yu. et al. Cytoprotective potential of fucoxanthin in oxidative stress-induced age-related macular degeneration and retinal pigment epithelial cell senescence in vivo and in vitro. *Mar Drugs*. 2021;19(2):114. <https://doi.org/10.3390/md19020114>.
12. Jung H.A., Ali M.Y., Choi R.J. et al. Kinetics and molecular docking studies of fucosterol and fucoxanthin, BACE1 inhibitors from brown algae *Undaria pinnatifida* and *Ecklonia stolonifera*. *Food Chem Toxicol*. 2016;89:104–111. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.01.014>.
13. Jin Y, Qiu S, Shao N, Zheng J. Fucoxanthin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) synergistically promotes apoptosis of human cervical cancer cells by targeting PI3K/Akt/NF-kappaB signaling pathway. *Med Sci Monit*. 2018;24:11–18. <https://doi.org/10.12659/msm.905360>.
14. Maeda H, Fukuda S, Izumi H, Saga N. Anti-oxidant and fucoxanthin contents of brown alga *Ishimozuku* (*Sphaerotrichia divaricata*) from the West Coast of Aomori, Japan. *Mar Drugs*. 2018;16(8):255. <https://doi.org/10.3390/md16080255>.
15. Martins I, Galluzzi L, Kroemer G. Hormesis, cell death and aging. *Aging*. 2011;3(9):821–282. <https://doi.org/10.18632/aging.100380>.
16. Chen S.J., Lee C.J., Lin T.B. et al. Protective effects of fucoxanthin on ultraviolet B-induced corneal denervation and inflammatory pain in a rat model. *Mar Drugs*. 2019;17(3):152. <https://doi.org/10.3390/md17030152>.
17. Wang J., Ma Y., Yang J. et al. Fucoxanthin inhibits tumour-related lymphangiogenesis and growth of breast cancer. *J Cell Mol Med*. 2019;23(3):2219–2229. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14151>.
18. Bae M., Kim M.B., Park Y.K., Lee J.Y. Health benefits of fucoxanthin in the prevention of chronic diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020;1865(11):158618. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158618>.
19. Maeda H. Nutraceutical effects of fucoxanthin for obesity and diabetes therapy: a review. *J Oleo Sci*. 2015;64(2):125–132. <https://doi.org/10.5650/jos.ess14226>.
20. Chang Y.H., Chen Y.L., Huang W.C., Liou C.J. Fucoxanthin attenuates fatty acid-induced lipid accumulation in FL83B hepatocytes through regulated Sirt1/AMPK signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;495(1):197–203. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.022>.
21. Sun X, Zhao H, Liu Z. et al. Modulation of gut microbiota by fucoxanthin during alleviation of obesity in high-fat diet-fed mice. *J Agric Food Chem*. 2020;68(18):5118–5128. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01467>.
22. Miyashita K, Beppu F, Hosokawa M., Wang S. Nutraceutical characteristics of the brown seaweed carotenoid fucoxanthin. *Arch Biochem Biophys*. 2020;686:108364. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108364>.
23. Maeda H., Kanno S., Kodate M. et al. Fucoxanthinol, metabolite of fucoxanthin, improves obesity-induced inflammation in a dipocyte cells. *Mar Drugs*. 2015;13(8):4799–4813. <https://doi.org/10.3390/md13084799>.
24. Zhang L, Wang H, Fan Y. et al. Fucoxanthin provides neuroprotection in models of traumatic brain injury via the Nrf2-ARE and Nrf2- autophagy pathways. *Sci Rep*. 2017;7:46763. <https://doi.org/10.1038/srep46763>.
25. Lin J., Huang L., Yu J. et al. Fucoxanthin, a marine carotenoid, reverses scopolamine-induced cognitive impairments in mice and inhibits acetylcholinesterase in vitro. *Mar Drugs*. 2016;14(4):67. <https://doi.org/10.3390/md14040067>.
26. Yu J., Lin J.J., Yu R. et al. Fucoxanthin prevents H2O2-induced neuronal apoptosis via concurrently activating the PI3-K/Akt cascade and inhibiting the ERK pathway. *Food Nutr*. 2017;61(1):1304678. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1304678>.
27. Yu J., Lin J.J., Yu R. et al. Fucoxanthin prevents H2O2-induced neuronal apoptosis via concurrently activating the PI3-K/Akt cascade and inhibiting the ERK pathway. *Food Nutr Res*. 2017;61(1):1304678. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1304678>.
28. Lin J., Yu J., Zhao J. et al. Fucoxanthin, a marine carotenoid, attenuates  $\beta$ -amyloid oligomer-induced neurotoxicity possibly via regulating the PI3K/Akt and the ERK pathways in SH-SY5Y cells. *Oxidative Med Cell Longev*. 2017;2017:6792543. <https://doi.org/10.1155/2017/6792543>.
29. Wang X., Cui Y.J., Qi J. et al. Fucoxanthin exerts cytoprotective effects against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in L02 cells. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1085073. <https://doi.org/10.1155/2017/6792543>.
30. Jin X, Zhao T, Shi D. et al. Protective role of fucoxanthin in diethyl- nitrosamine induced hepatocarcinogenesis in experimental adult rats. *Drug Dev Res*. 2019;80(2):209–217. <https://doi.org/10.1002/ddr.21451>.
31. Mei C., Zhou S., Zhu L. et al. Antitumor effects of *Laminaria* extract fucoxanthin on lung cancer. *Mar Drugs*. 2017;15(2):39. <https://doi.org/10.3390/md15020039>.

**Сведения об авторах**

Д. Ю. Гребнев – доктор медицинских наук;  
И. Ю. Маклакова – доктор медицинских наук;  
Д. И. Титова – студентка;  
Н. С. Пермяков – студент.

**Information about the authors**

D. Yu. Grebnev – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;  
I. Yu. Maklakova – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;  
D. I. Titova – Student;  
N. S. Permyakov – Student.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза** не применима.  
**Ethics approval** is not applicable.

**Информированное согласие.** Не требуется.  
**Informed consent** is not required.

Статья поступила в редакцию 26.05.2022; одобрена после рецензирования 22.07.2022; принята к публикации 26.09.2022.  
The article was submitted 26.05.2022; approved after reviewing 22.07.2022; accepted for publication 26.09.2022.

## ИНВАЗИВНОЕ И КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СПОНТАННОЙ ДИСЕКЦИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: МЕТААНАЛИЗ

Т.О. Бродовская<sup>1</sup>, С. Саид<sup>2</sup>, Е.Г. Бабыкина<sup>3</sup>, С.В. Потоцкий<sup>4</sup>, М.М. Ткачук<sup>5</sup>, С.С. Исмаилова<sup>6</sup>, И.Ф. Гришина<sup>7</sup>, Т.Ф. Перетолчина<sup>8</sup>, Т.В. Бородулина<sup>9</sup>

<sup>1, 5, 6, 7, 8, 9</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

<sup>3</sup> Universitede Lille, Lille, France

<sup>4</sup> Верхнепышминская центральная городская больница имени П. Д. Бородина, Верхняя Пышма, Свердловская область, Россия

<sup>1</sup> [tbrod80@gmail.com](mailto:tbrod80@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0002-2847-4422>

<sup>4</sup> <http://orcid.org/0000-0002-6023-3434>

<sup>5</sup> <http://orcid.org/0000-0002-5136-4387>

<sup>6</sup> <http://orcid.org/0000-0001-8846-7825>

<sup>7</sup> [Grishina@edc.nexcom.ru](mailto:Grishina@edc.nexcom.ru), <http://orcid.org/0000-0002-9004-3711>

<sup>9</sup> <http://orcid.org/0000-0002-7840-1387>

### Аннотация

**Цель работы** – сравнить эффективность и безопасность консервативной и инвазивной стратегий лечения у пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий (СДКА). **Материалы и методы.** Проведен поиск в базах данных PubMed, Google Scholar, Web of Science с 1994 по 2021 г. для исследований, в которых оценивались результаты проведения консервативной и интервенционной стратегии у пациентов с СДКА. Для поиска статей использовалась стратегия PICO: пациент, вмешательство, сравнение, исход. **Результаты и обсуждение.** Всего в метаанализ было отобрано 25 исследований (n = 2577 пациентов). Средний возраст обследованных составлял 49,2 года, 1985 (77,0 %) участников метаанализа представлены пациентами женского пола. Первоначальная консервативная стратегия была избрана в 1593 (61,8 %) случаев. Средняя продолжительность наблюдений составляла 24,8 месяца. Установлено преимущество медикаментозной терапии при оценке общей летальности (OR 0,48; CI 0,27–0,86, p = 0,01) и частоте реваскуляризации (OR 0,43; 95 % CI 0,22–0,81, p = 0,01). Анализ частоты инфаркта миокарда (ИМ) (OR 1,05; 95 % CI 0,66–1,66, p = 0,85) и возвратной СДКА (OR 1,1; 95 % CI 0,7–1,72, p = 0,69) не выявил различий. **Заключение.** Первоначальная консервативная стратегия терапии СДКА превосходит результаты хирургического лечения с позиций общей летальности и связана со значительно более низкой частотой повторной реваскуляризации. В то же время обе стратегии демонстрируют сопоставимые риски развития осложнений, таких как ИМ, рецидив СДКА. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения наилучшего терапевтического подхода к пациентам с СДКА.

**Ключевые слова:** спонтанная диссекция коронарных артерий, реваскуляризация, лечение

**Для цитирования:** Бродовская Т.О., Саид С., Бабыкина Е.Г., Потоцкий С.В., Ткачук М.М., Исмаилова С.С., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф., Бородулина Т.В. Инвазивное и консервативное лечение спонтанной диссекции коронарных артерий: метаанализ // Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, №5. С.102-115. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-102-115>.

@ Бродовская Т.О., Саид С., Бабыкина Е.Г., Потоцкий С.В., Ткачук М.М., Исмаилова С.С., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф., Бородулина Т.В.

@ Brodovskaja T.O., Saeed S., Babykina E.G., Potockij S.V., Tkachuk M.M., Ismailova M.S., Grishina I.F., Peretolchina T.F., Borodulina T.V.

**INVASIVE AND CONSERVATIVE TREATMENT OF SPONTANEOUS CORONARY ARTERY DISSECTION: A META-ANALYSIS**

T.O. Brodovskaja<sup>1</sup>, S. Saeed<sup>2</sup>, E.G. Babykina<sup>3</sup>, S.V. Potockij<sup>4</sup>, M.M. Tkachuk<sup>5</sup>, M.S. Ismailova<sup>6</sup>, I.F. Grishina<sup>7</sup>, T.F. Peretolchina<sup>8</sup>, T.V. Borodulina<sup>9</sup>

<sup>1,5,6,7,8,9</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

<sup>3</sup> Universitete Lille, Lille, France

<sup>4</sup> P.D. Borodin Central City Hospital, Verkhnyaya Pyshma, Sverdlovsk Region, Russia

<sup>1</sup> [tbrod80@gmail.com](mailto:tbrod80@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0002-2847-4422>

<sup>4</sup> <http://orcid.org/0000-0002-6023-3434>

<sup>5</sup> <http://orcid.org/0000-0002-5136-4387>

<sup>6</sup> <http://orcid.org/0000-0001-8846-7825>

<sup>7</sup> [Grishina@edc.nexcom.ru](mailto:Grishina@edc.nexcom.ru), <http://orcid.org/0000-0002-9004-3711>

<sup>9</sup> <http://orcid.org/0000-0002-7840-1387>

**Abstract**

**Background.** This study aims to compare clinical outcomes of SCAD patients initially managed with medical therapy (conservative approach) versus intervention strategy. **Materials and methods.** We identified relevant studies by performing a systematic search in the PubMed, Google Scholar, Web of Science databases available from 1994 until 2021. The search was conducted using PICO tool (Patient, Intervention, Comparison, Outcome). **Results and Discussion.** 25 studies involving 2577 patients with SCAD were included. Mean age of patients was 49,2 years, 1985 (77,0 %) were female. The primary conservative strategy performed in 1593 (61,8 %) cases. Mean follow-up duration was 28,5 months. The conservative therapy showed benefit when assessing the overall mortality (OR 0,48; CI 0,27–0,86, p = 0,01) and revascularization frequency (OR 0,43; 95 % CI 0,22–0,81, p = 0,01). Statistically significant differences in myocardial infarction (OR 1,05; 95 % CI 0,66–1,66, p = 0,85) or recurrent SCAD (OR 1,1; 95 % CI 0,7–1,72, p = 0,69) were not revealed. **Conclusion.** The primary conservative strategy of SCAD therapy is associated with lower overall mortality and further revascularization, but not MI and recurrent SCAD. Further research is needed to clarify the best therapeutic approach in patients with SCAD.

**Keywords:** spontaneous coronary artery dissection (SCAD), revascularization, treatment

**For citation:**

Brodovskaja T.O., Saeed S., Babykina E.G., Potockij S.V., Tkachuk M.M., Ismailova S.S., Grishina I.F., Peretolchina T.F., Borodulina T.V. Invasive and conservative treatment of spontaneous coronary artery dissection: a meta-analysis. Ural medical journal. 2022;21(5):102-115. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-102-115>

**ВВЕДЕНИЕ**

Актуальной проблемой современной медицины является тенденция к росту частоты кардиоваскулярных заболеваний, их ведущим значением в инвалидизации и смертности населения, в том числе трудоспособного возраста. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, сердечно-сосудистая патология ежегодно уносит около 17 миллионов жизней в мире. В Российской Федерации первое место в структуре общей смертности населения принадлежит болезням сердечно-сосудистой системы [1]. Ключевые позиции в структуре кардиоваскулярной патологии занимает ишемическая болезнь сердца, в том числе инфаркт миокарда (ИМ). Интерес к проблеме ИМ обоснован выделением различных патогенетических вариантов острого коронарного синдрома, имеющим как научное, так и практическое значение. В последние годы возрос интерес к изучению инфарктов 2-го типа, составляющих до четверти всех ИМ [2]. Одним из клинических вариантов ИМ 2-го типа считается спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) [3].

СДКА – это заболевание, в основе которого находится спонтанное расслоение коронарной арте-

рии и формирование интрамуральной гематомы, которое нередко дебютирует болью в грудной клетке. Принято считать, что боли в груди у пациентов молодого возраста носят относительно доброкачественный характер. Вместе с тем СДКА – это потенциально летальное состояние, затрагивающее в основном пациентов < 50 лет. Молодой возраст, женский пол и отсутствие типичных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний делает диагностику СДКА сложной клинической задачей. Хотя основные предикторы СДКА остаются неясными, существует предположение, что фиброзно-мышечная дисплазия, беременность, а также некоторые аутоиммунные и воспалительные заболевания могут рассматриваться в качестве возможных predisposing факторов [4]. Следствием трудностей диагностики СДКА являются проблемы выбора лечения, а также высокой летальности. Так, к 1996 г. в мире было выявлено всего 100 случаев данного заболевания, из них 75 % были диагностированы по данным аутопсии [5]. В связи с научно-технологическим прогрессом широкое применение нашли методы инвазивной диагностики СДКА, такие как коронароангиография, оптическая когерентная томография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, благодаря чему

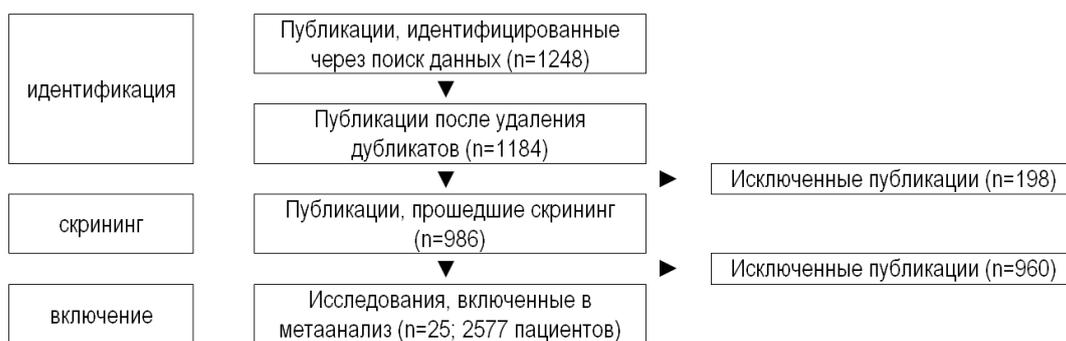


Рис. 1. Дизайн исследования

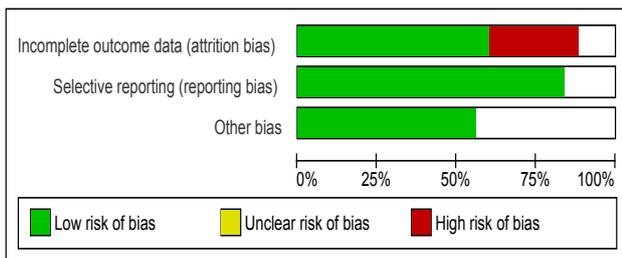


Рис. 2. График Risk of bias по исследованиям, включенным в метаанализ

Исследование	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
1994, Jorgensen	+	+	
2009, Mortensen	+	+	+
2011, Ito		+	+
2012, Alfonso-I	+	+	+
2012, Alfonso-II	+	+	+
2013, Buja	+	+	
2014, Saw		+	
2014, Tweet	+	+	+
2015, Lettieri	+	+	
2015, Sultan	+	+	+
2016, Cade	-		
2016, Godinho	-		
2016, McGrath-Cadell	+	+	+
2016, Nakashima	+	+	+
2016, Roura	+	+	
2017, Conrotto	-		
2017, Rogowski	+	+	+
2017, Saw-II	-	+	+
2018, Abreu	-	+	+
2019, Liu	+	+	+
2019, Lobo	-		
2020, Kotecha	+	+	+
2021, Daoulah	+	+	+
2021, Garcia-Guimaraes		+	
2021, McAllister	-	+	

Рис. 3. График Risk of bias по исследованиям, включенным в метаанализ

данная патология стала диагностироваться чаще. Накопленные литературные данные свидетельствуют о том, что распространенность СДКА в структуре острых ИМ составляет до 2 % [4, 6]. Вместе с тем до настоящего времени остаются невыясненными подходы к лечению и наблюдению пациентов с СДКА. На сегодняшний день отсутствуют рандомизированные клинические испытания, сравнивающие эффективность и безопасность реваскуляризации с консервативной стратегией управления СДКА, а текущие терапевтические подходы основа-

ны на данных наблюдений и мнениях экспертов [7]. Ретроспективный анализ клиники Мауо (США) показал, что у пациентов с СДКА и признаками низкого риска обе стратегии – консервативная и интервенционная – были связаны с низкой смертностью [8]. Однако более ранний систематический обзор показал, что каждому пятому пациенту с СДКА, получающему медикаментозную терапию, требуется последующая реваскуляризация из-за прогрессирования ишемии [9]. Недавнее исследование (n = 750 пациентов) показало, что у 8,8 % консервативно пролеченных пациентов с СДКА в течение месяца развивались сердечно-сосудистые осложнения [10].

Таким образом, остается актуальной необходимость дальнейшего углубленного изучения СДКА. Остаются противоречивыми данные об эффективности и безопасности лечения СДКА и нерешенным вопрос о предпочтительной первоначальной стратегии ведения пациентов с данной патологией, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования – сравнить эффективность и безопасность консервативной и интервенционной стратегий у пациентов с СДКА.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка эффективности и безопасности консервативной и интервенционной стратегий у пациентов с СДКА осуществлена с помощью метаанализа. Метаанализ выполнен в соответствии с международными рекомендациями (PRISMA). Данные представлены на рис. 1. Для поиска статей использовалась стратегия PICO:

- пациент (Patient) – пациенты старше 18 лет;
- вмешательство (Intervention) – применение интервенционного вмешательства (чрескожного коронарного вмешательства и коронарного шунтирования);
- сравнение (Comparison) – сопоставление результатов интервенционной и консервативной стратегий лечения СДКА;
- исходы (Outcomes) – общая летальность, частота ИМ, реваскуляризации и возвратной SCAD.

Поиск литературы проводили в следующих базах: Medline/PubMed, Google Scholar, www.researchgate.net, www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialresults.org с 1994 по 2021 г. В поисковые запросы включены релевантные ключевые слова и медицинские тематические рубрики, такие как «spontaneous coronary artery dissection», спонтанная коронарная диссекция, SCAD, «coronary

Демографическая характеристика исследований

Год	Автор	Количество участников N	Возраст (лет)	Женщины (%)	Консервативная стратегия	Интервенционная стратегия	Длительность наблюдения	Тип исследования
1994	Jorgensen [11]	10	46,1	8 (80 %)	6 (60 %)	4 (40 %)	н/д	н/д
2009	Mortensen [12]	22	48,7 ± 8,9	17 (77 %)	7 (32 %)	15 (68 %)	3,6 ± 2,9 лет	Ретроспективное
2011	Ito [13]	23	45 ± 11	23 (100 %)	14 (61 %)	9 (39 %)	39 ± 38 мес.	Ретроспективное
2012	Alfonso [14]	17	48 ± 9	9 (82 %)	13 (76,5 %)	4 (23,5 %)	17,4 мес.	Проспективное
2012	Alfonso [15]	45	53 ± 11	26 (57,8 %)	29 (64,4 %)	16 (35,6 %)	730 дней	Проспективное
2013	Buja [16]	38	51,4 ± 11,6	32 (84,2)	18 (47 %)	20 (53 %)	17,4 мес.	н/д
2014	Saw [17]	168	52,1 ± 9,2	155 (92,3 %)	134 (80 %)	34 (20 %)	н/д	Проспективное
2014	Tweet [18]	189	44 ± 9	173 (92 %)	94 (49,7 %)	95 (50,3 %)	2,3 лет	Ретроспективное
2015	Lettieri [19]	134	52 ± 11	109 (81 %)	78 (58 %)	56 (42 %)	22 мес.	Ретроспективное
2015	Sultan [20]	10	42 ± 14	10 (100 %)	6 (60 %)	4 (40 %)	1 год	Ретроспективное
2016	Godinho [21]	17	51 ± 9	10 (58,8 %)	13 (76,5 %)	4 (23,5 %)	52 мес.	Ретроспективное
2016	McGrathCadell [22]	40	45 ± 10	38 (95 %)	27 (68 %)	13 (32 %)	16 мес.	Ретроспективное
2016	Nakashima [23]	63	46 ± 10	59 (94 %)	28 (44 %)	35 (56 %)	34 мес.	Ретроспективное
2016	Roura [24]	34	47 ± 12	32 (94 %)	26 (77 %)	8 (23 %)	н/д	Проспективное
2016	Cade [25]	13	33,8 ± 3,7	13 (100 %)	6 (46,2 %)	7 (53,8 %)	14 мес.	Ретроспективное
2017	Conrotto [26]	215	56,9 ± 13,4	н/д	107 (50 %)	108 (50 %)	1201 день	Ретроспективное
2017	Rogowsky [27]	64	53 ± 11,2	60 (94 %)	56 (87,5 %)	8 (12,5 %)	6 мес.	Проспективное
2017	Saw [10]	327	52,5 ± 9,6	297 (90,8 %)	266 (81,3 %)	61 (18,7 %)	3,1 лет	Проспективное
2018	Abreu [28]	27	56 ± 11	22 (81,5 %)	15 (55,6 %)	12 (44,4 %)	20 мес.	Ретроспективное
2019	Lobo [29]	53	49,4 ± 10,2	49 (92,5 %)	16 (30,2 %)	37 (69,8 %)	6 мес.	Ретроспективное
2019	Liu [30]	118	57,4 ± 10,3	16 (13,6 %)	33 (28 %)	85 (72 %)	43 мес.	Ретроспективное
2020	Kotecha [7]	436	49	406 (93,1 %)	221 (50,7 %)	215 (49,3 %)	900 дней	н/д
2021	García-Guimaraes [31]	318	53	279 (88 %)	248 (78 %)	70 (22 %)	н/д	Проспективное
2021	Daoulah [32]	83	44	42 (50,6 %)	33 (39,8 %)	50 (60,2 %)	18,8 мес.	Ретроспективное
2021	McAlister [33]	113	54	100 (88,5 %)	99 (88 %)	14 (12 %)	30 дней	Ретроспективное
Итого		2577	49,2	1985 (77 %)	1593 (61,8 %)	984 (38,2 %)	24,8 мес.	

artery dissection», диссекция коронарных артерий. В поиск включены материалы на русском, английском, французском и немецком языках. Критерий приемлемости для отбора исследований в настоящий метаанализ заключался в необходимости подтвержденного диагноза СДКА на основании коронароангиографии, внутрисосудистого интракоронарного ультразвукового исследования или оптической когерентной томографии коронарных артерий. В метаанализ включены результаты оригинальных исследований. Подлежали анализу источники с представленной первоначальной стратегией управления СДКА, описанием исследуемых конечных точек, данными о госпитальных и отсроченных исходах, размерами выборки ( $n > 10$ ), возрастом пациентов старше 18 лет. Рассматриваемые исходы включали смерть от всех причин, нефатальный ИМ, реваскуляризацию индексного сосуда и рецидив СДКА как новое спонтанное расслоение, не связанное с продолжением исходного рассечения или расширение области имеющейся диссекции. Консервативная стратегия соответствовала первоначально-

му лечению с помощью медикаментозной терапии, такой как дезагреганты, бета-адреноблокаторы, статины. Хирургическая стратегия была определена как лечение с помощью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования.

#### Критерии исключения:

- СДКА ятрогенного или травматического генеза,
- выборка пациентов с СДКА менее 10 случаев,
- исследования, в которых не сообщалось о клинических исходах,
- сообщения о клинических случаях, серии случаев, обзоры литературы, редакционные статьи или комментарии,
- работы, опубликованные на других языках, кроме русского, английского, французского и немецкого,
- протоколы с включением лиц моложе 18 лет.

Поиск в базе данных, просмотр материалов и отбор исследований проводился независимо двумя авторами с использованием стандартизированного подхода, включая подробности публикаций, кри-

терии включения/исключения, демографические данные пациентов, описание используемых вмешательств, определения результатов и событий, объем выборок. Любое разногласие в извлеченных данных разрешалось третьим рецензентом. Блок-схема, отражающая процесс данных по поиску и обзору литературы, представлена на рис. 1.

Проводился качественный анализ риска ошибок в приложении RoB, данные которого представлены на рис. 2, 3. Оценивались риски систематической ошибки отсева (attrition bias), избирательности опубликования результатов (reporting bias) и другие (other bias). Системные ошибки публикационного смещения оценивались с помощью построения воронкообразных графиков (funnel plots) (рис. 5, 7, 9, 11).

Для оценки эффективности консервативной и интервенционной стратегий у пациентов с СДКА рассчитаны отношения шансов исходов в двух группах (OddsRatio). Проверка статистической гетерогенности исследований осуществлялась с помощью Q-теста на основе  $\chi^2$ . Модель случайных эффектов была принята при  $P < 0,1$  в тесте  $\chi^2$  и  $I^2 > 40\%$ , модель фиксированного эффекта при  $P \geq 0,1$  в тесте  $\chi^2$  и  $I^2 \leq 40\%$ .

Первоначальная стратегия поиска обнаружила 1248 источников. Согласно критериям включения/исключения было отобрано 25 протоколов с целью включения в настоящий метаанализ. Общая характеристика исследований представлена в таблице 1. Суммарное количество наблюдений составило 2577 пациентов. Средний возраст обследованных состав-

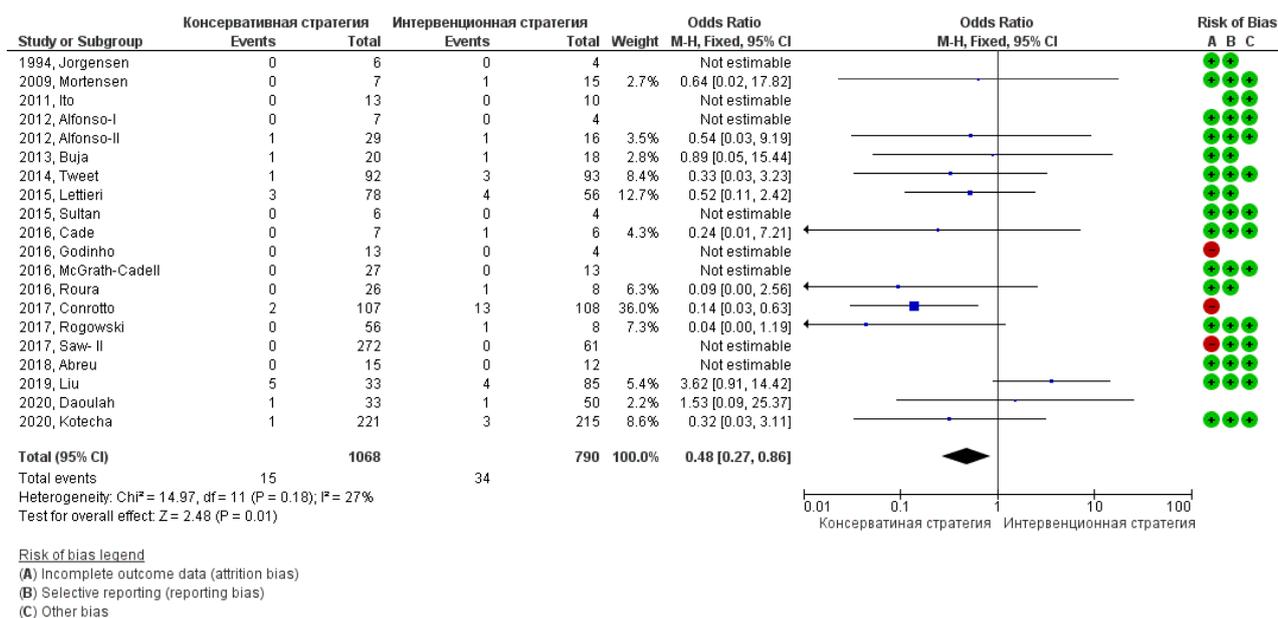


Рис. 4. Данные метаанализа общей летальности пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий

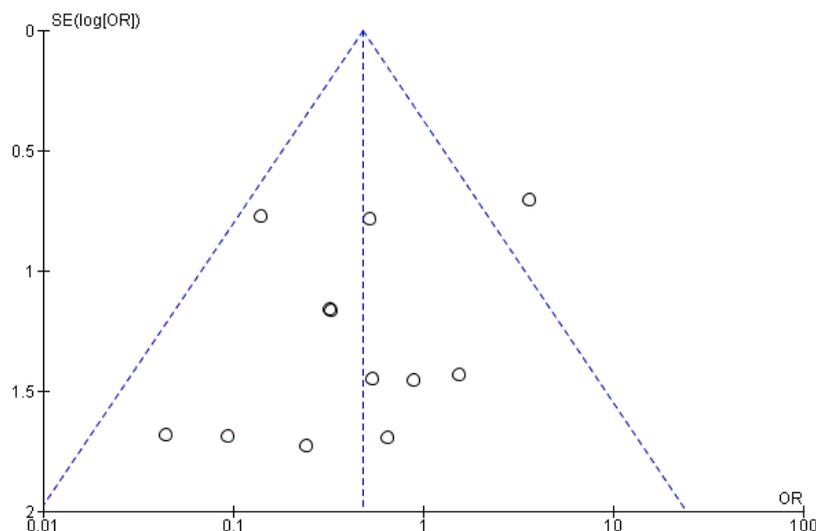


Рис. 5. График funnel plot оценки риска публикационного смещения общей летальности пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий

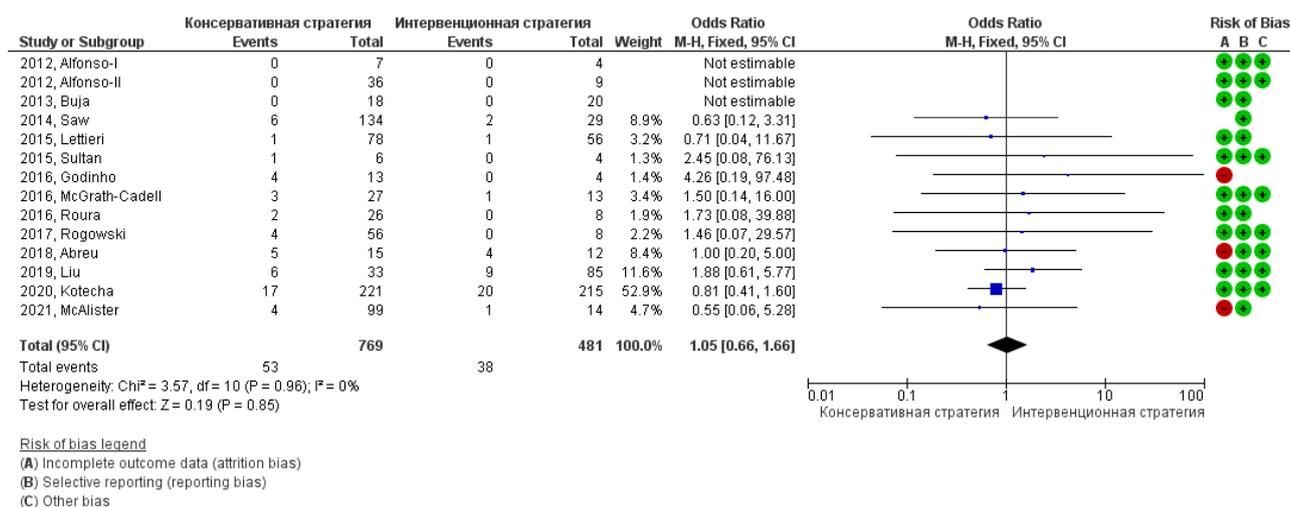


Рис. 6. Данные метаанализа частоты инфарктов миокарда у пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий

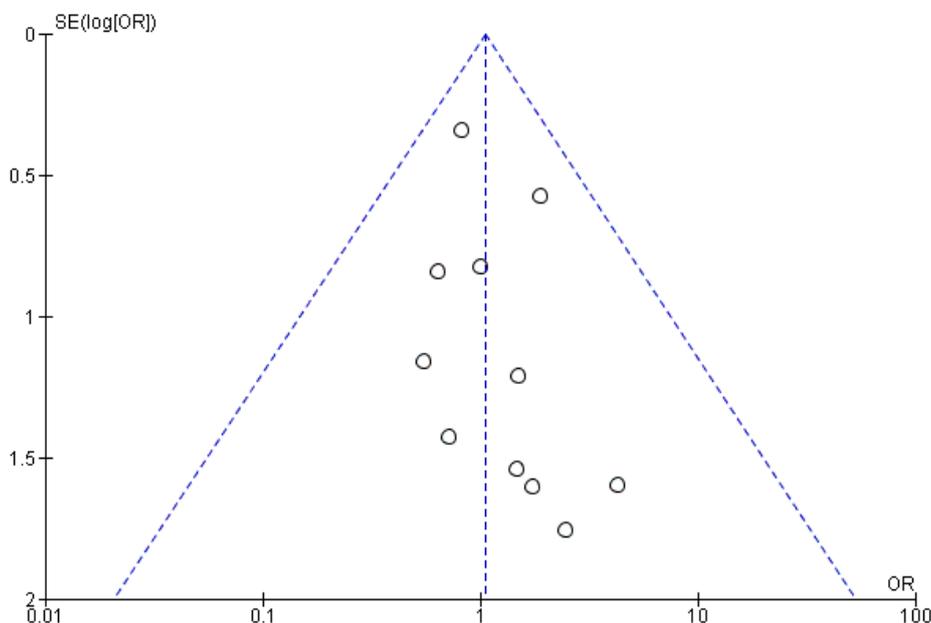


Рис. 7. График funnel plot оценки риска публикационного смещения частоты инфарктов миокарда пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий

лял 49,2 года, 1985 (77,0 %) участников метаанализа представлены пациентами женского пола. Первоначальная консервативная стратегия была избрана в 1593 (61,8 %) случаев. Средняя продолжительность наблюдений составляла 24,8 месяца. 15 (60 %) протоколов представлены ретроспективными исследованиями, 7 (28 %) – проспективными наблюдениями.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Общая летальность**

Данные об анализе смертности от всех причин (рис. 4) представлены в 20 исследованиях с совокупным количеством наблюдений 1858 пациентов с СДКА, из них 1068 (57,5 %) находились на медикаментозной терапии, в 790 (42,5 %) случаях первоначально была избрана интервенционная стратегия.

Всего зафиксировано 49 летальных случаев, из них 15 (1,4 %) у пациентов, получавших консервативную терапию и 34 (4,3 %) случаев среди пациентов, находившихся на интервенционном лечении (OR 0,48; CI 0,27–0,86, p = 0,01). Полученные нами данные указывают на отрицательный прогноз и двукратный рост летальности пациентов, подлежавших хирургическому лечению, по сравнению с больными, находившимися на консервативном лечении.

**Частота инфарктов миокарда**

Оценка частоты ИМ проводилась с включением 14 исследований с 2012 по 2021 г. Совокупная численность наблюдений составила 1250 пациентов, из которых 481 (39,5 %) получили первоначальное оперативное лечение. При анализе частоты развития острого ИМ (рис. 6) установлен 91 случай острого ИМ

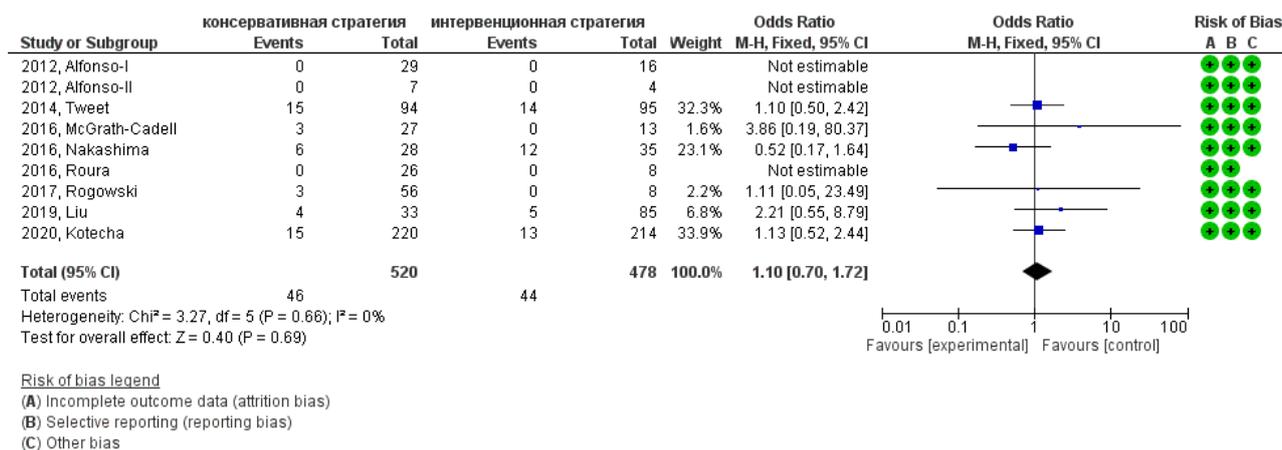


Рис. 8. Данные метаанализа частоты возвратной спонтанной диссекции коронарных артерий

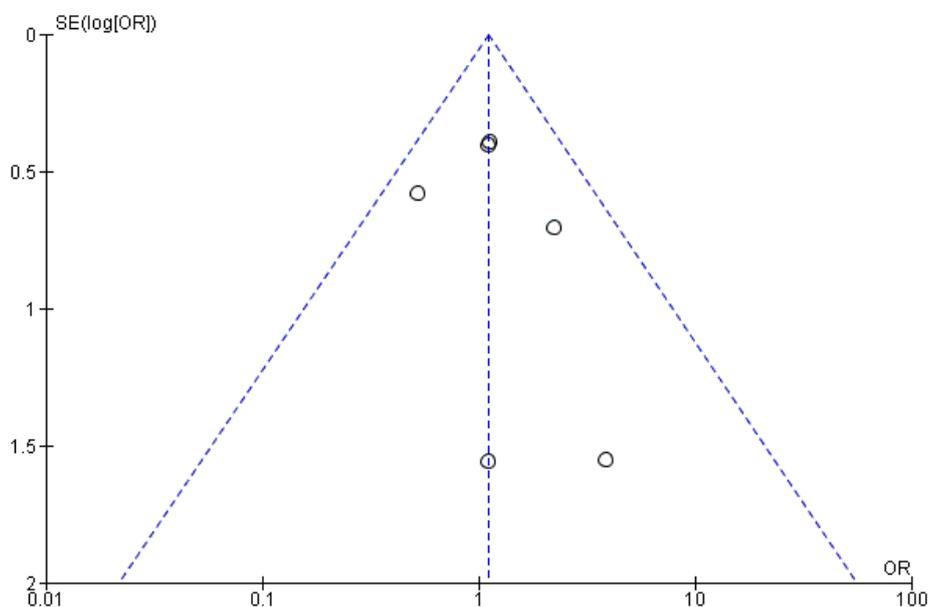


Рис. 9. График funnel plot оценки риска публикационного смещения частоты возвратной спонтанной диссекции коронарных артерий

в обеих группах. Наблюдалась статистически незначимая тенденция к преобладанию ИМ у пациентов, находившихся на хирургическом лечении, – 8 % против 7 % в группе консервативной стратегии (OR 1,05; 95 % CI 0,66–1,66, p = 0,85). Полученные результаты указывают на необходимость мониторинга ишемии миокарда у пациентов с СДКА вне зависимости от избранной стратегии лечения. Отметим, что согласно литературным данным [44, 34, 7] наиболее частой причиной ИМ у пациентов с СДКА является рекуррентная СДКА, которая была нами изучена на следующем этапе.

**Возвратная СДКА**

Оценка исследований возвратной СДКА установила отчеты о данном осложнении в 9 протоколах за период с 2012 по 2020 г. с общей численностью 998 пациентов, из которых 478 (48 %) пациентов включены в группу интервенционной стратегии и 520 (52 %) – в группу консервативной инициативы. Данные о возвратной СДКА описаны в 90 случаях (9 %). Разницы

между группами в частоте изучаемого исхода установлено не было (OR 1,1; 95 % CI 0,7–1,72, p = 0,69).

**Частота реваскуляризации**

Об анализе частоты реваскуляризации сообщалось в 17 протоколах за период с 2011 по 2021 г. Совокупная численность наблюдений составляла 2205 пациентов, из которых 1379 (63 %) находились на консервативном лечении и 826 (37 %) – на хирургическом лечении. Необходимость в процедуре реваскуляризации возникла у 48 (3,5 %) пациентов в группе консервативной стратегии и 74 (9 %) наблюдаемых в послеоперационном периоде. Тренд к повышению частоты реваскуляризации был статистически значимым (p = 0,01) и указывал на рост рисков повторной интервенции в 2,3 раза у пациентов, ранее получивших хирургическое лечение (OR 0,43; 95 % CI 0,22–0,81).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Проблема прогноза и лечения пациентов с ИМ

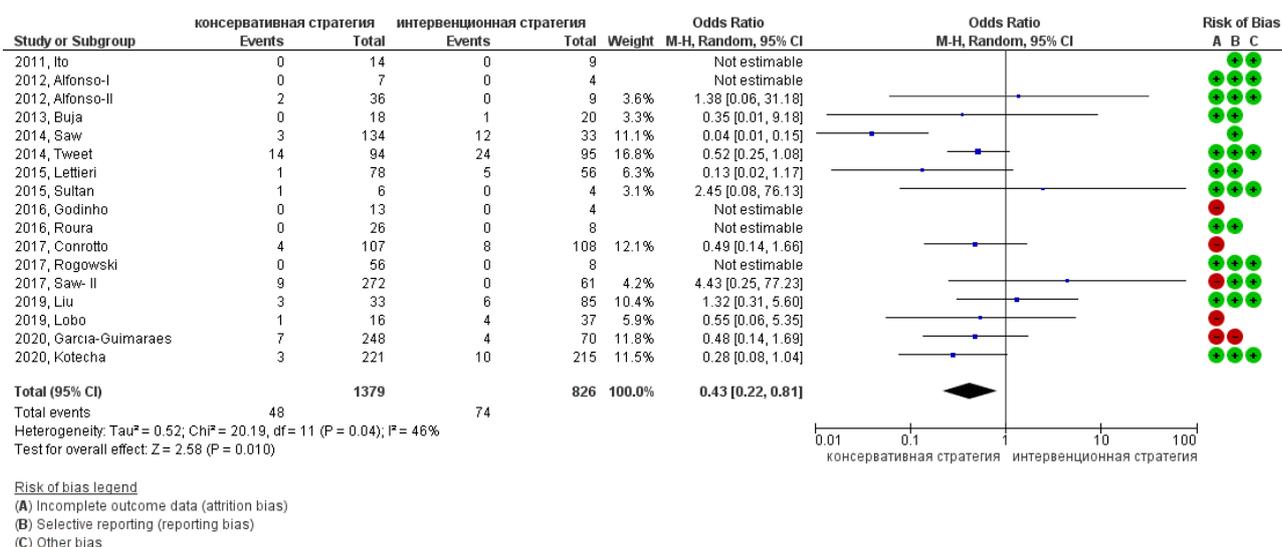


Рис. 10. Данные метаанализа частоты реваскуляризации у пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий

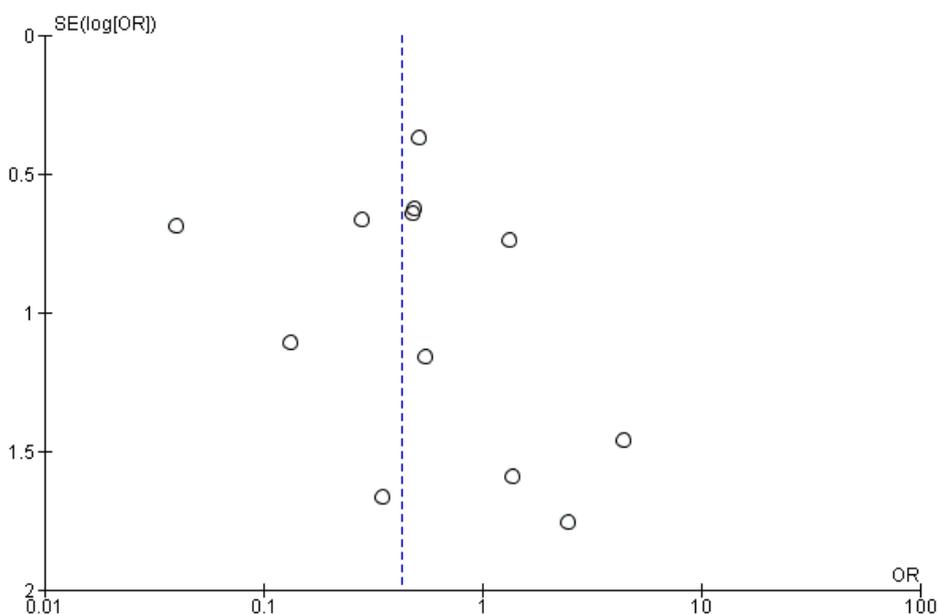


Рис. 11. График funnel plot оценки риска публикационного смещения частоты реваскуляризации у пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий

остается одной из наиболее актуальных в мире в связи с неуклонным ростом кардиоваскулярной патологии. Внимание ученых и клиницистов привлекает гетерогенная группа причин ИМ 2-го типа, согласно четвертому универсальному определению ИМ (2018) [2]. В настоящее время сохраняются объективные причины ограниченных возможностей поиска этиологических факторов, механизмов, дифференциальной диагностики и персонализированного подхода к терапии ИМ 2-го типа, одной из возможных причин которых считается СДКА.

СДКА представляет собой отдельную гетерогенную группу острых коронарных синдромов, для которой действующие руководящие принципы четко не дифференцируют подходы к ведению. Выбор стратегии терапии СДКА остается сложной задачей. Отсутствие клинических рекомендаций в

Российской Федерации ограничивает возможности медицинской помощи пациентам с данной патологией. В этой связи решение о видах и объемах лечения часто принимается специалистами на основе клинических и ангиографических характеристик пациентов с СДКА в индивидуальном порядке на основании анализа литературных данных и личного опыта [4]. Попытка систематизации информации была предпринята в обзоре литературы В. К. Shamloo et al. в 2010 г. [9]. Авторы пришли к выводу, что раннее вмешательство с помощью коронарного шунтирования или ЧКВ после диагностики СДКА привело к лучшим результатам, чем консервативный подход к лечению. Однако основными ограничениями исследования были систематическая ошибка отбора, систематическая ошибка публикации и неравномерное последующее наблюдение,

которые присущи данным, собираемым в первую очередь из опубликованных отчетов о случаях. До настоящего времени не представлены рандомизированные клинические исследования, посвященные проблеме лечения СДКА, что ограничивает возможности имплементации единообразного подхода к терапии пациентов с данной патологией. Позиция Европейского общества кардиологов и научное заявление Американской кардиологической ассоциации (2018) по поводу терапии СДКА основаны на данных обсервационных наблюдений и рекомендуют приоритет начальной инвазивной инициативы над консервативной терапией [4]. Тем не менее E.S.H. Kim (2020) сообщает о том, что ЧКВ при СДКА ассоциируется с худшими краткосрочными и долгосрочными результатами, чем те, которые связаны с ЧКВ при атеросклеротических поражениях [34]. Имеются данные о том, что медикаментозная терапия пациентов с СДКА связана с ангиографическими доказательствами заживления с течением времени, с возможностью восстановления кровотока и уменьшения выраженности стеноза [35, 27]. По этим причинам консенсус экспертов предполагает, что медицинское лечение предпочтительнее немедленной реваскуляризации для пациентов, находящихся в клинически стабильном состоянии, а более 80 % пациентов могут быть успешно пролечены консервативно [36, 4]. Таким образом, отсутствие регламента ведения пациентов с СДКА, противоречивость литературных данных о стратегии лечебного воздействия обосновывают необходимость дальнейшего углубленного изучения данной патологии. Настоящее исследование, включающее наиболее актуальные литературные данные, проведено с целью сравнения эффективности и безопасности консервативной и интервенционной стратегий у пациентов с СДКА и является крупнейшим метаанализом по данному вопросу на сегодняшний день.

Консолидация накопленных в литературе данных позволила установить, что консервативная стратегия при лечении СДКА ассоциируется с лучшим исходом с позиций общей летальности. Так, смертность от всех причин составила 1,4 % и 4,3 % в группах консервативной и хирургической стратегий соответственно ( $p = 0,01$ ). Наши данные о частоте летального исхода подтверждаются исследованием P.P. Vochino et al. (2021) [37], установившем сопоставимые показатели летальности (2,9 % и 4,6 % в группах медикаментозного и оперативного лечения соответственно), в котором тем не менее не было получено статистически значимой разницы между изучаемыми группами. Данные P.P. Vochino et al. (2021) об отсутствии различий между группами подтверждаются A. Jamil et al. (2020), J.L. Martin et al. (2018) [12, 38, 39]. Низкая смертность на фоне СДКА – до 1 % в течение 1 года и до 2 % за период до 3 лет – находит подтверждение и в других литературных данных [34]. Отсутствие статистически значимой разницы между группами в указанных исследованиях может быть связано с их меньшей мощностью, включением протоколов с существенным систематическим смещением избирательности опубликованных результатов. Так, например, в анализе P.P. Vochino et al. (2021) нашли отражение результаты исследования G. Vanzetto et

al. (2009), в котором сообщалось о наличии двух летальных исходов в изучаемых группах, которые тем не менее не включены в метаанализ [40]. Представляется, что выявленные в настоящем исследовании неблагоприятные исходы при оперативном лечении могут быть связаны с клиническими и техническими особенностями течения СДКА в группе хирургической инициативы. В частности можно предположить, что причиной первоначального избрания хирургической стратегии лечения может являться исходное более неблагоприятное состояние коронарного кровотока, связанное с наличием пролонгированной диссекции, многосудистым поражением, а также наличием гемодинамической нестабильности, развитием аритмий, низкой фракции выброса левого желудочка, что в целом рассматривается в качестве предикторов отрицательного прогноза. Определенное влияние на прогноз летальности могут оказывать технические осложнения при проведении ЧКВ, связанные с дополнительной гидравлической диссекцией при проведении оптической когерентной томографии и заполнении артерии контрастом, аддитивной механической диссекцией и контактной травматизацией сосуда при установке проводника, увеличении зоны интрамуральной гематомы, а также отдаленных осложнений, связанных с рестенозом и тромбозом стента. Технические особенности проведения операции коронарного шунтирования могут быть связаны с окклюзией венозного шунта, закрытием шунта по причине конкурирующего кровотока по нативным артериям, а также тромбозом шунта, что может являться причиной повторяющейся ишемии, развития сердечной недостаточности, аритмий и приводить к росту летальности.

Сохраняющаяся ишемия является причиной рецидивов ИМ, которые были изучены на следующем этапе нашего исследования. По нашим данным, частота острых ИМ у пациентов изучаемых клинических групп составляла в среднем 7,3 % и статистически значимо не различалась между пациентами, получавшими медикаментозное и хирургическое лечение. Аналогичные данные о 5–7 % частоте ИМ после диагностики СДКА получены A. Jamil et al. (2020) и P.P. Vochino et al. (2021), хотя ряд авторов сообщает о 18 % частоте острых ИМ в течение 3–4 лет [8, 10, 17]. В целом такие данные указывают на важность мониторинга рецидивирующего или повторного ИМ после СДКА [37, 38]. Большинство повторных ИМ возникают из-за возвратной СДКА, которая была изучена нами на следующем этапе исследования.

Рекуррентная СДКА в настоящем исследовании определялась как новый исход, который отделен по времени от индексного события СДКА. В основе патофизиологии, по-видимому, находятся расширение области интрамуральной гематомы и/или дополнительные локусы расслоения интимы, вызывающее клиническое ухудшение или повторяющееся повышение уровня сердечных ферментов [4]. Частота рецидивов колеблется по разным данным от 5 до 15 % в течение 27 месяцев [19, 44]. Наши результаты указывают на существенный долгосрочный риск повторяемости СДКА. Частота возвратной спонтанной диссекции в настоящем исследовании составляла в среднем 9 %, при этом

различий рисков данного осложнения в зависимости от избранной первоначальной инициативы установлено не было ( $p = 0,69$ ). Данные A. Jamil et al. (2020) установили тенденцию к более высокой частоте возврата СДКА в группе пациентов, получавших консервативную терапию, чем в группе интервенционной стратегии (13,7 % против 9,7 %), при этом разница не была статистически значимой ( $p = 0,21$ ) [38]. Результаты исследования P.P. Vochino et al. (2021), напротив, свидетельствуют о возрастающем тренде данного осложнения в группе реваскуляризированных пациентов (12,5 % против 9,4 %,  $p = 0,85$ ) [37]. Есть основания полагать, что, поскольку повторяющиеся СДКА имеют тенденцию происходить в сосудах, отличных от артерий при первичной диссекции, то в долгосрочной перспективе реваскуляризация не показана для предотвращения повторного ИМ по причине СДКА [4, 18]. Предикторами, связанными с рецидивом СДКА, считаются артериальная гипертензия в анамнезе [10], фиброзно-мышечная дисплазия, мигренозные головные боли [41], извитость коронарных артерий [42]. В качестве возможных причин возвратной СДКА рассматривается воздействие стрессоров, таких как эмоциональное напряжение и физическая активность, однако безопасность тренировок с отягощениями, а также лимит частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления во время физической нагрузки остаются неопределенными [10,43]. Серьезную клиническую проблему представляют случаи возвратной СДКА у беременных и родивших женщин, поскольку СДКА является нередкой причиной острых ИМ у данной категории больных. Было показано, что СДКА в указанной когорте имеет тяжелые проявления [18,44]. Женщинам, перенесшим диссекцию и желающим забеременеть, необходимо прекоцепционное консультирование. В случае наступления беременности рекомендована имплементация междисциплинарного подхода к ведению кардиологических пациенток с высоким риском возвратной СДКА.

Согласно полученным нами данным, интервенция в качестве начального подхода была связана с достоверным повышением риска повторной реваскуляризации в 2,4 раза по сравнению с медикаментозной терапией (OR 0,42; 95 % CI 0,08–0,89,  $p = 0,02$ ). Такие данные находят подтверждение в результатах исследований J.L. Martins et al. (2018) [39]. Отметим, что A. Jamil et al. (2020), оценивающие данную проблему на 11 исследованиях с включением 669 пациентов, не обнаружили различий в той или иной стратегии лечения [38]. Повторный анализ, проведенный в 2020 г. P.P. Vochino et al. (2021) с включением 635 наблюдений, установил двукратный рост рисков повторной реваскуляризации в группе первоначальной интервенционной инициативы ( $p = 0,02$ ) [37]. В том же году опубликованы результаты одного из самых крупных наблюдений D. Kotecha et al. (2021), в котором был установлен тренд к росту частоты повторной реваскуляризации в интервенционной группе [7]. Наши результаты указывают на необходимость мониторинга такого исхода у пациентов с СДКА. Можно предположить, что необходимость повторной процедуры реваскуляризации при интервенционной терапии СДКА могла быть обоснована гемодинамической

нестабильностью, продолжающимися признаками ишемии, низкой перфузией миокарда по TIMI, высокорисковыми анатомическими особенностями, включая многососудистую диссекцию проксимальных сегментов венечных артерий с вовлечением левой коронарной артерии с распространением на переднюю нисходящую и огибающую артерии, что указывает на более неблагоприятный прогноз. Кроме того, оценивая полученные нами результаты, следует отметить, что вероятность перипроцедуральной неудачи ЧКВ у пациентов с СДКА остается высокой. Так, по данным клиники Mayo (США), сообщается об отсутствии технического успеха в 53 % случаев ЧКВ, из которых 13 % пациентов пришлось выполнять экстренное коронарное шунтирование [18]. По данным серии исследований клиники Ванкувера (Канада) [27], более чем в половине случаев наблюдалось перипроцедуральное увеличение зоны расслоения артерии, в 6 % случаях – тромбоз стента, в 12 % случаев ЧКВ завершилась экстренной операцией коронарного шунтирования. Причинами для недостаточной эффективности ЧКВ у пациентов с СДКА можно считать извитость, расслоение дистальных отделов коронарных артерий, возможность ятрогенного катетер-индуцированного повреждения сосудов во время интракоронарного маневрирования, введение проводника в зону ложного просвета вместо истинного, трудности выбора диаметра стента, особенно при СДКА 2-го и 3-го типов [45, 51]. Обсуждая результаты анализа частоты реваскуляризации между группами, следует отметить и определенные этнические различия включенных в настоящий метаанализ исследований. Так, в исследовании T. Nakashima et al. (Япония, 2016) частота интервенции была выше, чем в исследованиях западных авторов, что связано с более агрессивной тактикой ведения острого коронарного синдрома в Японии [23]. Так, известно, что количество операций ЧКВ в Японии в 14 раз больше, чем количество операций коронарного шунтирования (КШ), в то время как в США соотношение ЧКВ и КШ составляло 4:1 [47, 48, 23]. Следует принимать во внимание и большую долю пациентов со сложной коронарной анатомией и мультисосудистым поражением в Японии, чем в США [6, 49]. Наряду с данным фактом считаем важным обратить внимание на более высокую частоту СДКА, ассоциированную с атеросклерозом, в странах Азии, чем в западных странах. Так, в исследовании X. Liu et al. (2019, КНР) частота спонтанной диссекции венечных артерий на фоне атеросклероза составляла 72 %, а в протоколе T. Nishiguchi et al. (2016, Япония) – 92 % при 40 % распространенности данной коморбидности в западных странах [30, 50]. Экстренное коронарное шунтирование при СДКА является методом выбора при сложной анатомии коронарного русла, вовлечении ствола левой коронарной артерии. Процедуральный успех коронарного шунтирования при СДКА довольно высок, что объясняется относительно молодым возрастом данных пациентов, низкой распространенностью коморбидности, коронарного атеросклероза и кальцификации артерий. Так, по данным клиники Mayo [8], отсутствие успеха при шунтировании встречалось в 6 % случаев. Вместе с тем отдаленные перспективы не столь благоприятны в связи с окклюзией шунтов в перспективе

3,5 года, что, по нашему мнению, может оказывать влияние на полученные в настоящем исследовании результаты [51].

Отдельно отметим, что гетерогенность в исходах по частоте реваскуляризации может объясняться также различными подходами к медикаментозной терапии пациентов с СДКА. Лучшее консервативное управление СДКА до настоящего времени остается неясным, поскольку прямые исследования не сравнивали различные фармакологические стратегии. Наш анализ показывает, что наиболее часто применяется ацетилсалициловая кислота, а клопидогрель предпочтительнее мощных ингибиторов P2Y<sub>12</sub> при необходимости двойной антиагрегантной терапии, которая может быть целесообразной в острой фазе независимо от стратегии лечения из-за частого присутствия люминального тромба в рассеченной коронарной артерии. Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) составляет обычно от 1 месяца до 1 года. Роль прасугрела и тикагрелора остается неизученной и, по-видимому, может определяться видом имплантируемого стента. С другой стороны, для пациентов с СДКА, находящихся под медицинским контролем, четкие доказательства, подтверждающие использование ДАТТ, отсутствуют. Положительный антитромбоцитарный эффект ДАТТ, доказанный у пациентов с ИМ 1-го типа, напротив, подвергается сомнению у больных с ИМ 2-го типа. Так, сообщается о возможности пролонгации интрамуральной гематомы на фоне СДКА и применении ДАТТ [52, 53, 54]. Таким образом, более редкое назначение антиагрегантной терапии, особенно клопидогреля, у пациентов с СДКА, в особенности среди пациентов со стабильной гемодинамикой, может влиять на полученные результаты. Кроме того, в исследовании J. Saw et al. (2017) впервые было показано, что терапия бета-блокаторами полезна при СДКА в связи с ограничением рисков повторного расслоения венечных артерий, по сравнению с пациентами, не принимающими бета-блокаторы [10]. Авторы предположили, что снижение сократимости миокарда и артериального давления за счет нейрогенной модуляции снимает напряжение стенок коронарных артерий и таким образом способно оказывать протективное воздействие на риски коронарного расслоения. Вместе с тем данные о целесообразности применения гиполипидемических средств, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с СДКА продолжают носить ограни-

ченный и нередко дискуссионный характер.

Таким образом, результаты настоящего метаанализа исходов при консервативной и интервенционной стратегиях ведения пациентов с СДКА свидетельствуют о менее благоприятном прогнозе по частоте летальности и необходимости повторной реваскуляризации у пациентов, получавших хирургическое лечение. Наши данные указывают на сопоставимые риски острого ИМ и рекуррентной СДКА в группах медикаментозной и оперативной инициативы.

#### Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет определенные ограничения. Во-первых, в анализ включались только обсервационные исследования, часть из них были ретроспективными. Каждое исследование несет в себе внутреннюю предвзятость отбора, неизменно связанную с клиническим портретом пациента, предпочтениями операторов при проведении реваскуляризации и различного лечения СДКА, широкий разброс размеров выборки и времени наблюдения в исследованиях. Также следует принимать во внимание возможность систематического смещения отбора данных, связанного с влиянием таких факторов, как пол, возраст, наличие коморбидной патологии, степень тяжести состояния, поскольку пациенты, подлежащие ЧКВ, могли иметь более тяжелое течение заболевания, старший возраст, мужской пол, коморбидную патологию, чем больные, продолжавшие медикаментозную терапию, как обсуждалось ранее. Следующим ограничением является широкий временной диапазон включаемых исследований – с 1994 по 2021 г. – в связи с изменениями в лечебных решениях с течением времени благодаря достижениям как в инвазивных процедурах, так и в фармакологической науке.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий метаанализ позволяет полагать, что эффективность и безопасность первоначальной консервативной стратегии терапии СДКА превосходит результаты хирургического лечения с точки зрения общей летальности и связана со значительно более низкой частотой повторной реваскуляризации. В то же время обе стратегии демонстрируют сопоставимые риски развития осложнений, таких как ИМ, рецидив СДКА. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения наилучшего терапевтического подхода к пациентам с СДКА.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 816 с. ISBN 978-5-9704-5397-1.
2. Thygesen K, Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2019;40(3):237–269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
3. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Петросян К.В., Караев А.В., Григорян М.Р., Лосев В.В. Спонтанная диссекция коронарных артерий: клинические случаи и литературная справка. *Креативная кардиология.* 2020;14(1):71–81. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2020-14-1-71-81>
4. Hayes S.N., Kim E.S., Saw J. et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(19):e523–e557. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000564>
5. Yip A., Saw J. Spontaneous coronary artery dissection: a review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015;5(1):37–48. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2015.01.08>.
6. Inohara T., Saw J., Kohsaka S. et al. Treatment pattern and outcome of spontaneous coronary artery dissection in Japan. *Int J Cardiol.* 2020;316:13–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.082>.
7. Kotecha D., Garcia-Guimaraes M., Premawardhana D. et al. Risks and benefits of percutaneous coronary intervention in

- spontaneous coronary artery dissection. *Heart*. 2021;107(17):1398–1406. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318914>.
8. Tweet M.S., Hayes S.N., Pitta S.R. et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*. 2012;126(5):579–588. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105718>
9. Shamloo B.K., Chintala R.S., Nasur A. et al. Spontaneous coronary artery dissection: aggressive vs. conservative therapy. *J Invasive Cardiol*. 2010;22(5):222–228.
10. Saw J., Humphries K., Aymong E. et al. Spontaneous coronary artery dissection clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(9):1148–1158. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.053>.
11. Jorgensen M.B., Aharonian V., Mansukhani P., Mahrer P.R. Spontaneous coronary dissection: a cluster of cases with this rare finding. *Am Heart J*. 1994;127(5):1382–1387. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90060-4](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90060-4).
12. Mortensen K.H., Thuesen L., Kristensen I.B., Christiansen E.H. Spontaneous coronary artery dissection: a Western Denmark Heart Registry study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74(5):710–717. <https://doi.org/10.1002/ccd.22115>.
13. Ito H., Taylor L., Bowman M. et al. Presentation and therapy of spontaneous coronary artery dissection and comparisons of postpartum versus nonpostpartum cases. *Am J Cardiol*. 2011;107(11):1590–1596. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.01.043>
14. Alfonso F., Paulo M., Lennie V. et al. Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a “conservative” therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(10):1062–1070. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.06.014>.
15. Alfonso F., Paulo M., Gonzalo N. et al. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(12):1073–1079. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.082>.
16. Buja P., Coccato M., Fraccaro C. et al. Management and outcome of spontaneous coronary artery dissection: Conservative therapy versus revascularization. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2907–2908. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.116>.
17. Saw J., Aymong E., Sedlak T. et al. Spontaneous coronary artery dissection association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(5):645–655. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760>.
18. Tweet M.S., Eleid M.F., Best P.J. et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularisation versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(6):777–786. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001659>
19. Lettieri C., Zavalloni D., Rossini R. et al. Management and long-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol*. 2015;116(1):66–73. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.03.039>.
20. Sultan A., Kreutz R.P. Variations in clinical presentation, risk factors, treatment and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *J Invasive Cardiol*. 2015;27(8):363–369.
21. Godinho A.R., Vasconcelos M., Ara?jo V., Maciel M.J. Spontaneous coronary artery dissection in acute coronary syndrome: report of a series of cases with 17 patients. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(5):491–494. <https://doi.org/10.5935/abc.20160170>.
22. McGrath-Cadell L., McKenzie P., Emmanuel S. et al. Outcomes of patients with spontaneous coronary artery dissection. *Open Heart*. 2016;3:e000491. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000491>.
23. Nakashima T., Noguchi T., Haruta S. et al. Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: A report from the angina pectoris-myocardial infarction multicenter investigators in Japan. *Int J Cardiol*. 2016;207:341–348. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.188>.
24. Roura G., Ariza-Sol? A., Rodriguez-Caballero I.F. et al. Noninvasive follow-up of patients with spontaneous coronary artery dissection with CT angiography. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(7):896–897. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.06.011>.
25. Cade J.R., Szarf G., de Siqueira M.E. et al. Pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection: insights from a case series of 13 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(1):54–61. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew021>.
26. Conrotto F., D’Ascenzo F., Cerrato E. et al. Safety and efficacy of drug eluting stents in patients with spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol*. 2017;238:105–109. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.027>.
27. Rogowsky S., Maeder M.T., Weilenmann D. et al. Spontaneous coronary artery dissection: angiographic follow-up and long-term clinical outcome in a predominantly medically treated population. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(1):59–68. <https://doi.org/10.1002/ccd.26383>.
28. Abreu G., Braga C.G., Costa J. et al. Spontaneous coronary artery dissection: A single-center case series and literature review. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(8):707–713. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.07.019>.
29. Lobo A.S., Cantu S.M., Sharkey A.W. et al. Revascularization in patients with spontaneous coronary artery dissection and ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):1290–1300. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.065>.
30. Liu X., Xu C., Liu C., Su X. Clinical characteristics and long-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection: A single-center Chinese experience. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2019. 2019;35(1):106–112. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.1.321>.
31. Garc?a-Guimaraes M., Bastante T., Macaya F. et al. Spontaneous coronary artery dissection in Spain: clinical and angiographic characteristics, management, and in-hospital events. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(1):15–23. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.04.002>.
32. Daoulah A., Al-Faifi S.M., Alhamid S. et al. Spontaneous coronary artery dissection in the gulf: G-SCAD registry. *Angiology*. 2021;72(1):32–43. <https://doi.org/10.1177/0003319720946974>.
33. McAlister C.P., Yi M., Adamson P.D. et al. Trends in the detection, management and 30-day outcomes of spontaneous coronary artery dissection: a six-year, New Zealand Centre experience. *Heart Lung Circ*. 2021;30(1):78–85. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.06.020>
34. Kim E.S. Spontaneous coronary-artery dissection. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2358–2370. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2001524>.
35. Hassan S., Prakash R., Starovoytov A., Saw J. Natural history of spontaneous coronary artery dissection with spontaneous

- angiographic healing. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(6):518–527. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.12.011>.
36. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C. European Society of Cardiology, Acute Cardiovascular Care Association, SCAD Study Group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. Eur Heart J. 2018;39(36):3353–3368. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy080>.
37. Bocchino P.P, Angelini F, Franchin L. et al. Invasive versus conservative management in spontaneous coronary artery dissection: A meta-analysis and meta-regression study. Hellenic J Cardiol. 2021;62(4):297–303. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2021.02.013>.
38. Jamil A, Tajrishi F.Z., Kahe F. et al. Spontaneous coronary artery dissection managed with a conservative or revascularization approach: a meta-analysis. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2020;21(1):42–50. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000891>.
39. Martins J.L., Afreixo V, Santos L., et al. Medical treatment or revascularisation as the best approach for spontaneous coronary artery dissection: A systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2018;7(7):614–623. <https://doi.org/10.1177/2048872617706502>
40. Vanzetto G., Berger-Coz E., Barone-Rochette G. et al. Prevalence, therapeutic management and medium-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection: results from a database of 11,605 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2009;35(2):250–254. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.10.023>.
41. Clare R., Duan L., Phan D. et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection. J Am Heart Assoc. 2019;8(10):e012570. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012570>.
42. Eleid M.F., Guddeti R.R., Tweet M.S. et al. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: angiographic characteristics and clinical implications. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7(5):656–662. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001676>.
43. Chou A.Y., Prakash R., Rajala J. et al. The first dedicated cardiac rehabilitation program for patients with spontaneous coronary artery dissection: description and initial results. Can J Cardiol. 2016;32(4):554–560. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.009>.
44. Tweet M.S., Hayes S.N., Gulati R. et al. Pregnancy after spontaneous coronary artery dissection: a case series. Ann Intern Med. 2015;162(8):598–600. <https://doi.org/10.7326/L14-0446>.
45. Lempereur M., Fung A., Saw J. Stent mal-apposition with resorption of intramural hematoma with spontaneous coronary artery dissection. Cardiovasc Diagn Ther. 2015;5(4):323–329. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2015.04.05>.
46. Prakash R., Starovoytov A., Heydari M. et al. Catheter-Induced iatrogenic coronary artery dissection in patients with spontaneous coronary artery dissection. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9(17):1851–1853. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.06.026>.
47. Jacobs J.P., Shahian D.M., D'Agostino R.S. et al. The Society of Thoracic Surgeons National Database 2018 annual report. Ann Thorac Surg. 2018;106(6):1603–1611. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.10.001>.
48. Masoudi F.A., Ponirakis A., de Lemos J.A. et al. Trends in U.S. cardiovascular care: 2016 report from 4 ACC National Cardiovascular Data Registries. J Am Coll. Cardiol. 2017;69(11):1427–1450. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.005>.
49. Kohsaka S., Kimura T., Goto M. et al. Difference in patient profiles and outcomes in Japanese versus American patients undergoing coronary revascularization (collaborative study by CREDO-Kyoto and the Texas Heart Institute Research Database). Am J Cardiol. 2010;105(12):1698–1704. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.01.349>.
50. Nishiguchi T., Tanaka A., Ozaki Y. et al. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2016;5(3):263–270. <https://doi.org/10.1177/2048872613504310>.
51. Pepe M., Cecere A., Napodano M. et al. How to approach a spontaneous coronary artery dissection: An up-to-date. Interventional Cardiology Journal. 2017;3(1). Available from: <https://doi.org/10.21767/2471-8157.100043>.
52. Tweet M.S., Young K.A., Best P.J. et al. Association of pregnancy with recurrence of spontaneous coronary artery dissection among women with prior coronary artery dissection. JAMA Netw Open. 2020;3(9):e2018170. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.18170>.
53. Krittanawong C., Kumar A., Wang Z. et al. Clinical features and prognosis of patients with spontaneous coronary artery dissection. Int J Cardiol. 2020;312:33–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.044>.
54. Saw J., Starovoytov A., Humphries K. et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. Eur Heart J. 2019; 40 (15) :1188–1197. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz007>.

### **Сведения об авторах**

Татьяна Олеговна Бродовская – доктор медицинских наук;  
 Саид Сахрай – доктор медицинских наук;  
 Евгения Георгиевна Бабыкина – профессор математики;  
 Станислав Владимирович Потоцкий – врач;  
 Мария Михайловна Ткачук – студентка;  
 Медине Серверовна Исмаилова – студентка;  
 Ирина Федоровна Гришина – доктор медицинских наук, профессор;  
 Татьяна Федоровна Перетолчина – доктор медицинских наук, профессор;  
 Татьяна Викторовна Бородулина – доктор медицинских наук, доцент.

### **Information about the authors**

Tat'jana O. Brodovskaja – Doctor of Science (Medicine);  
 Said Sahraj – Doctor of Science (Medicine), PhD;  
 Evgenija G. Babykina – mathematics professor, PhD;  
 Stanislav V. Potockij – Physician;  
 Marija M. Tkachuk – Student;  
 Medine S. Ismailova – Student;  
 Irina F. Grishina – Doctor of Science (Medicine), Professor;  
 Tat'jana F. Peretolchina – Doctor of Science (Medicine), Professor;  
 Tat'jana V. Borodulina – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза** не применима.

**Ethics approval** is not applicable.

**Информированное согласие.** Не требуется.

**Informed consent** is not required.

Статья поступила в редакцию 04.05.2022; одобрена после рецензирования 17.06.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 04.05.2022; approved after reviewing 17.06.2022; accepted for publication 26.09.2022.

## ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ИММУНОГЕННОСТИ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ КОСТНЫХ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ

Урал Фаритович Мухаметов<sup>1</sup>, Сергей Владимирович Люлин<sup>2</sup>, Дмитрий Юрьевич Борзунов<sup>3</sup>, Ильгиз Фанилевич Гареев<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Республиканская клиническая больница имени Г. Г. Куватова, Уфа, Россия

<sup>2</sup> Медицинский центр «Кармель», Челябинск, Россия

<sup>3</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>4</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

<sup>1</sup> [ufa.rkbkuv@doctorrb.ru](mailto:ufa.rkbkuv@doctorrb.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3694-3302>

<sup>2</sup> [carmel74@yandex.ru](mailto:carmel74@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2549-1059>

<sup>3</sup> [borzunov@bk.ru](mailto:borzunov@bk.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3720-5467>

<sup>4</sup> [ilgiz\\_gareev@mail.ru](mailto:ilgiz_gareev@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>

### Аннотация

**Введение.** Костные морфогенетические белки (BMPs) являются подгруппой суперсемейства белков трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ), где играют важную роль в формировании и восстановлении костной ткани. Рекombинантные костные морфогенетические белки человека (rhBMPs) в настоящее время проходят клиническую оценку в эффективности усиления процессов регенерации костной ткани после травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Клинические испытания сопровождались подробным определением безопасности с использованием анализов как *in vitro*, так и *in vivo*. Первоначально высказывались опасения по поводу иммуногенности некоторых терапевтических белков из-за их нечеловеческого происхождения. Однако белки, полученные из сыворотки или тканей человека, и продукты, полученные из рекомбинантной ДНК, такие как rhBMPs, идентичные или почти идентичные нативным человеческим белкам, также оказались иммуногенными. **Цель работы** – провести оценку возможных реакций со стороны иммунной системы при применении rhBMPs, уделяя особое внимание ADA и потенциальным стратегиям, направленным на минимизацию иммуногенности rhBMPs. **Материалы и методы.** Для всестороннего поиска оригинальных работ, обзоров литературы, клинических случаев и метаанализов, демонстрирующих возможные реакции со стороны иммунной системы при применении rhBMPs, использованы базы данных PubMed, Embase, Google Scholar, база Кокрановской библиотеки (Cochrane Database). **Результаты.** Проанализированы возможные реакции со стороны иммунной системы при применении rhBMPs как в клинических, так и в доклинических исследованиях. Было выявлено, что выработка антител является одним из побочных эффектов после применения rhBMPs. Тем не менее зарегистрированные случаи иммуногенности rhBMPs значительно различаются из-за отсутствия стандартизации методов. **Заключение.** В различных клинических испытаниях не наблюдались иммунологически связанные нежелательные явления, а образование антител никогда не оказывало отрицательного воздействия на формирование новой костной ткани и клинические исходы. **Ключевые слова:** костные морфогенетические белки, рекомбинантные костные морфогенетические белки человека, иммунитет, антитела, ADA, терапия, профилактика, rhBMP-2 и rhBMP-7

**Для цитирования:** Мухаметов У.Ф., Люлин С.В., Борзунов Д.Ю., Гареев И.Ф. Оценка потенциальной иммуногенности рекомбинантных человеческих костных морфогенетических белков. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):116-127. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-116-127>.

@ Мухаметов У.Ф., Люлин С.В., Борзунов Д.Ю., Гареев И.Ф.

@ Mukhametov U.F., Lyulin S.V., Borzunov D.Yu., Gareev I.F.

**EVALUATION OF THE POTENTIAL IMMUNOGENICITY OF RECOMBINANT HUMAN BONE MORPHOGENETIC PROTEINS**Ural F. Mukhametov<sup>1</sup>, Sergey V. Lyulin<sup>2</sup>, Dmitry Yu. Borzunov<sup>3</sup>, Ilgiz F. Gareev<sup>4</sup><sup>1</sup> G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Russia, Ufa, Russia<sup>2</sup> Carmel Medical Center, Chelyabinsk, Russia<sup>3</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia<sup>4</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russia<sup>1</sup> [ufa.rkbkuv@doctorr.ru](mailto:ufa.rkbkuv@doctorr.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3694-3302><sup>2</sup> [carmel74@yandex.ru](mailto:carmel74@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2549-1059><sup>3</sup> [borzunov@bk.ru](mailto:borzunov@bk.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3720-5467><sup>4</sup> [ilgiz\\_gareev@mail.ru](mailto:ilgiz_gareev@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>**Abstract**

**Introduction.** Bone morphogenetic proteins (BMPs) are a subgroup of the transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) superfamily where they play an important role in bone formation and repair. Recombinant human bone morphogenetic proteins (rhBMPs) are currently being clinically evaluated for their effectiveness in enhancing bone tissue regeneration processes after injuries and diseases of the musculoskeletal system. Clinical trials were accompanied by detailed safety assessments using both in vitro and in vivo assays. Concerns were initially raised about the immunogenicity of some therapeutic proteins due to their non-human origin. However, proteins derived from human serum or tissues and products derived from recombinant DNA, such as rhBMPs, identical or nearly identical to native human proteins, have also been shown to be immunogenic. **The purpose.** of this study is to review the potential immunogenicity of rhBMPs and compare the results of preclinical and clinical studies available to date between rhBMP-2 and rhBMP-7. **Materials and methods.** Using PubMed, Embase, the Cochrane Database, and Google Scholar, we conducted a comprehensive search for original papers, literature reviews, case reports, and meta-analyses demonstrating possible immune responses to rhBMPs. **Results.** This study analyzes possible reactions from the immune system when using rhBMPs in both clinical and preclinical studies. Antibody production has been found to be one of the side effects of rhBMPs. However, reported cases of immunogenicity of rhBMPs vary greatly due to the lack of standardization of methods. **Conclusion.** No immunologically related adverse events were observed in various clinical trials, and antibody formation never adversely affected new bone formation and clinical outcomes.

**Keywords:** bone morphogenetic proteins, recombinant human bone morphogenetic proteins, immunity, antibodies, ADA, therapy, prevention, rhBMP-2 and rhBMP-7

**For citation:**

Mukhametov U.F., Lyulin S.V., Borzunov D.Yu., Gareev I.F. Evaluation of the potential immunogenicity of recombinant human bone morphogenetic proteins. Ural medical journal. 2022;21(5):116-127. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-116-127>

**ВВЕДЕНИЕ**

Костные морфогенетические белки (BMPs) являются факторами роста и дифференцировки и образуют большое подсемейство белков трансформирующих фактор роста бета (TGF- $\beta$ ). Данные белки обеспечивают морфогенетические сигналы для развития костной ткани во время эмбриогенеза и ответственны за заживление переломов у взрослых путем повторения каскада клеточных событий, связанных с формированием эмбриональной кости [1]. Было идентифицировано более 20 различных BMPs, основанных на структурном сходстве, которые делятся на несколько подгрупп в зависимости от гомологии их аминокислотных последовательностей: группы BMP-2/BMP-4, BMP-5/BMP-6/BMP-7, BMP-9/BMP-10 и BMP-12/BMP-13/BMP-14, в то время как другие группы BMPs не обладают доказанной остеогенностью [2]. За последние несколько десятилетий рекомби-

нантные человеческие костные морфогенетические белки (rhBMPs) были широко изучены и использовались как остеоиндуктивные агенты для клинического применения в нейрохирургии и травматологии и ортопедии [3, 4]. На сегодняшний день rhBMP-2 и rhBMP-7 были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для использования в клинической практике [3, 4]. Однако с учетом растущего числа недавних публикаций, связанных с возможными рисками развития осложнений после применения rhBMPs, существуют некоторые опасения по их использованию.

Терапевтические препараты на основе белка – это новый класс лекарств, которые в отличие от низкомолекулярных препаратов не синтезируются химическим путем, а производятся в живых клетках или организмах [5]. Разработки

в области молекулярной биологии и биомедицинской инженерии за последние несколько десятилетий позволили создать новые биотерапевтические средства для широкого спектра заболеваний опорно-двигательного аппарата. Несмотря на потенциал терапевтических средств на основе белков, недостатком, часто связанным с ними, является образование антилекарственных антител (anti-drug antibodies – ADA), что снижает биологическую активность и эффективность терапевтического средства [6]. Анатомическими участками, где происходит развитие ADA, являются вторичные лимфоидные органы, включая лимфатические узлы и селезенку, которые являются центральными для гуморальных ответов на иммуногены и патогены [7]. Кроме того, образование антител против чужеродного белка может быть связано с серьезными побочными эффектами, включая инфузионные реакции, аллергические реакции, анафилаксию, замедленную гиперчувствительность и аутоиммунные реакции [6, 8]. Пациенты, у которых вырабатываются антитела, подвергаются более высокому риску инфузионных реакций и замедленной гиперчувствительности, опосредованной иммунными комплексами, которые откладываются в тканях. Кроме того, терапевтические препараты на основе белка имеют склонность к агрегации во время производства, доставки или хранения [9]. Присутствие агрегатов в белковых лекарственных препаратах может вызывать неблагоприятные иммунные реакции у пациентов, которые могут повлиять на безопасность и эффективность; поэтому это вызывает озабоченность как у производителей, так и у регулирующих органов [10]. Хотя rhBMPs оказались в целом менее иммуногенными, чем белки, изолированные из тканей животных, было показано, что большинство из них индуцируют антитела. Количество доклинических и клинических исследований по применению rhBMPs растет, но было лишь несколько отдельных сообщений об образовании антител. Точная частота и клиническое значение обнаруженных антител не были четко продемонстрированы.

Цель работы – провести оценку возможных реакций со стороны иммунной системы при применении rhBMPs, уделяя особое внимание ADA и потенциальным стратегиям, направленным на минимизацию иммуногенности rhBMPs.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели всесторонний поиск оригинальных работ, обзоров литературы, клинических случаев и метаанализов, демонстрирующих возможные реакции со стороны иммунной системы при применении rhBMPs. Поиск проведен в базах данных PubMed, Embase, Google Scholar, базе Кокрановской библиотеки (Cochrane Database). Ключевые слова поиска: костные морфогенетические белки; рекомбинантные костные морфогенетические белки; факторы роста; семейство

TGF- $\beta$ , иммунная система; антилекарственные антитела; антитела; иммунная реакция; осложнение и клинические исследования; доклинические исследования; белковые лекарственные препараты; механизм возникновения; побочный эффект. Кроме того, был выполнен поиск в списке литературы каждой найденной публикации для выявления других актуальных работ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Образование антилекарственных антител (ADA)

### Молекулярный механизм

ADA к лекарственным средствам могут генерироваться зависимым от Т-клеток или независимым от Т-клеток путем активации В-клеток [11]. В пути, зависимом от Т-клеток, моноклональные антитела действуют как антигены и воспринимаются антигенпрезентирующими клетками (АПК), процессируются и распознаются Т-клеткам посредством родственного взаимодействия между молекулами главного комплекса гистосовместимости класса II и рецепторами Т-клеток [11, 12]. В зависимости от цитокиновой среды во время этого взаимодействия могут возникать несколько различных иммунных ответов. В зависимом от Т-клеток ADA генерируются, когда Т-хелперы (Th) дифференцируются в фенотип Th1 или Th2, и после их родственных взаимодействий с В-клетками индуцируют пролиферацию плазматических клеток, которые секретируют ADA [13]. Напротив, для пути, независимого от Т-клеток, моноклональные антитела с несколькими эпитопами (часть макромолекулы антигена, которая распознается иммунной системой) могут сшивать рецепторы В-клеток и стимулировать дифференцировку В-клеток в плазматические клетки с образованием ADA [14]. Ранее было продемонстрировано, что примеси моноклональных антител могут увеличивать количество соседних эпитопов на антитела, потенциально направляя иммунный ответ в сторону независимого от Т-клеток пути за счет перекрестного связывания В-клеток [15].

### Белковые агрегаты

Неблагоприятные иммунные реакции на терапевтические препараты на основе белков хорошо задокументированы и могут клинически проявляться в виде снижения эффективности препаратов, инфузионных реакций, синдрома высвобождения цитокинов, анафилаксии или даже смерти [16]. Присутствие агрегатов в терапевтических препаратах на основе белков было связано с повышенным риском этих нежелательных явлений [16]. Хотя процессы очистки в промышленных масштабах обычно приводят к получению высокоочищенного «мономерного» белка при производстве лекарственных препаратов на основе белков, большинство, если не все такие препараты, со временем образуют чистые необратимые агрегаты [16, 17]. Считается, что несколько внутренних и внешних факторов ответственны за иммунный ответ на белковые

агрегаты [18–20]. Внутренние факторы включают размер и количество агрегатов, а также наличие эпитопов на поверхности агрегатов. Предполагается, что нативные агрегаты более иммуногенны, чем агрегаты, состоящие из полностью денатурированного белка, хотя лежащий в их основе механизм до сих пор неизвестен [18, 19]. Внешние факторы, такие как маршрут, введение, наличие примесей, частота дозирования, иммунная толерантность к мономерному белку, сопутствующие болезни пациента, прием иммуномодуляторов и иммуномодулирующая активность рассматриваемого белка, могут влиять на иммунный ответ хозяина [20].

Известно, что BMPs, в частности BMP-2, имеет высокую склонность к агрегации при физиологических pH, что может усложнить разработку систем доставки данных белков [21]. Как правило, образование антител происходит либо зависимым от Т-клеток, либо независимым от Т-клеток образом. Как уже известно, антитела, образующиеся против белковой молекулы, называются ADA. Антиген, который вызывает образование ADA, относится к белковому агрегату, который несет один или несколько эпитопов Т- или В-клеток, и его не следует путать со специфическим доменом-мишенью ADA [22]. В зависимости от эпитопа ADA могут оказывать нейтрализующее действие на белок, что, в свою очередь, может влиять на его эффективность или фармакокинетику/динамику, или они могут связываться с областями белка, которые не влияют на безопасность или эффективность, практически без клинических проявлений [22]. Генерация ADA может быть особенно опасна в случае терапевтических средств, связанных с эндогенным белком. В этом случае они также смогут связываться и даже нейтрализовать этот нативный белок [23]. В этом ключе вышеупомянутые иммунные механизмы могут быть только преходящими и клинически незначимыми, если не установлен ответ ADA.

Одна из гипотез относительно механизма образования ADA заключается в том, что агрегаты распознаются и захватываются АПК, после чего происходит презентация линейных пептидных эпитопов Т-клеткам, которые затем вызывают активацию В-клеток и образование антител против мономерного белка через зависимый от Т-клеток механизм [24, 25]. Вторая гипотеза предполагает, что терапевтические белковые агрегаты, которые могут состоять из множества десятков мономеров, вероятно, следуют «иммунной» модели, в которой ответ независимым от Т-клеток образом может быть вызван перекрестным связыванием 12–16 антигенных рецепторов [24, 25]. Однако крупные белковые агрегаты не всегда могут быть достаточно регулярно и жестко упорядочены, чтобы вызвать ответ независимым от Т-клеток механизмом.

#### **Иммуногенность носителей rhBMPs**

Различные типы носителей были исследованы на предмет их способности доставлять rhBMPs и оценены на их общую эффективность

в достижении остеоиндукции. Носителей обычно классифицируют в соответствии с их природой происхождения и химическим составом на четыре основных класса: природные полимеры, синтетические полимеры, неорганические материалы и их композиты. Каждый класс имеет преимущества и недостатки по сравнению с другими [26]. Вот почему ни один из носителей для доставки BMPs не считается общепринятым.

Используемые в настоящее время rhBMP-2 и rhBMP-7 снабжены носителями на основе коллагена, но коллагеновые носители этих двух рекомбинантных белков получают из разных тканей. Рассасывающаяся коллагеновая губка rhBMP-2 (костный трансплантат INFUSE, Medtronic Sofamor Danek) изготовлена из бычьего коллагена типа I, полученного из ахиллова сухожилия, тогда как коллагеновая матрица rhBMP-7 получена из бычьей кости [27, 28]. Согласно ранее опубликованным результатам тестирования иммуногенности бычьего коллагена типа I, было выяснено, что носители более вероятно, чем сами rhBMPs, являются иммуногенными, но выработка антител, по-видимому, не мешает формированию костной ткани и не вызывает побочных эффектов [29]. Нет опубликованной информации о разнице между иммуногенностью коллагена, полученного из бычьих сухожилий, и коллагена, полученного из бычьих костей.

Клинические наблюдения показывают, что от 2 до 4 % всего населения земного шара обладают врожденным иммунитетом (аллергией) к бычьему коллагену I типа [30]. Burkus и соавт. предположили, что относительно высокая частота образования антител против бычьего коллагена связана с предыдущим воздействием либо клиническими, либо экологическими факторами [31]. С учетом возможности реакции гиперчувствительности многие врачи рекомендуют проводить кожные аллергические пробы перед лечением. Однако иммунный ответ на бычий коллаген типа I, используемый в качестве заменителя костного трансплантата, был ограничен сообщениями о повышенных уровнях циркулирующих антител без явного влияния на эффективность самого имплантата [32]. Дополнительным компонентом для носителя rhBMP-7 является карбоксиметилцеллюлоза, представляющая собой полусинтетический анионный водорастворимый полимер, полученный из целлюлозы, который был выбран для добавления к бычьему коллагену I типа для улучшения эксплуатационных свойств [33]. Этот физиологически инертный, биоразлагаемый полимер увеличивает вязкость и когезивность средства доставки, так что хирург может легко формовать материал. Иммуногенность карбоксиметилцеллюлозы не тестировалась в клинических испытаниях по использованию rhBMPs. Некоторые синтетические полимерные носители, такие как полимолочная кислота и полигликолевая кислота, связаны с воспалительными реакциями, но, скорее всего, это ре-

акции на инородные тела, а не иммунные реакции [34, 35].

### Иммуногенность rhBMPs

RhBMPs имеют некоторые характерные особенности, которые отличают их от других терапевтических препаратов на основе белков в отношении иммуногенности. В то время как большинство препаратов используется для коррекции приобретенного или генетического дефицита, вызванного отсутствием или плохой экспрессией определенного нативного белка, rhBMPs были разработаны для стимуляции восстановления костных дефектов после травм или заболеваний опорно-двигательного аппарата [36]. То есть rhBMPs вводят локально для решения проблем, связанных с регенерацией и восстановлением костной ткани, в отличие от большинства других препаратов, которые вводятся системно. Путь введения может быть важным фактором, влияющим на частоту индукции антител, поскольку считается, что подкожное и внутримышечное введение терапевтических препаратов на основе белков может быть более иммуногенным, чем внутривенное, пероральное или аэрозольное введение [37].

BMPs представляют собой белки, секретируемые в виде растворимых факторов, обладающих аутокринным и паракринным действием [1]. Терапевтическое применение BMPs, по-видимому, не вызывает каких-либо системных токсических эффектов. Эта особенность может быть связана с наличием очень сложной ауторегуляторной системы, блокирующей действие BMPs на различных уровнях, и быстрым связыванием активных молекул BMP с внеклеточными факторами, модулирующими активность BMPs. Кроме того, некоторые исследования *in vivo* показывают, что rhBMP-2 и rhBMP-7 настолько быстро и интенсивно выводятся из кровотока, что его системное присутствие незначительно [38, 39]. Поскольку образование антител частично связано как с количеством используемого агента (дозировка), так и с продолжительностью воздействия, препараты, которые быстро выводятся из системного кровообращения, менее склонны стимулировать иммунный ответ, чем те, которые имеют более длительный период полураспада [38, 39].

Реакции гиперчувствительности могут не вызывать серьезного беспокойства при применении BMPs, поскольку они редко возникают с белками человеческого и рекомбинантного происхождения, особенно у пациентов с полностью функциональным эндогенным белковым аналогом. Как описано ранее, BMPs используются не для замены дефицитных белков, а для усиления регенерации костной ткани за счет более интенсивного рекрутирования клеток с остеогенным потенциалом [3, 4]. Таким образом, маловероятно, что BMPs будут выглядеть как чужеродные агенты для иммунной системы хозяина/пациента. Однако повторное введение BMPs не рекомендуется пациентам, у которых обнаружены антитела – из-за возможности раз-

вития иммунопатологических реакций [4].

Механизм, лежащий в основе индукции ADA против rhBMPs, включает «нарушение» иммунной толерантности к эндогенному белку, тогда как гуморальный ответ на нечеловеческие белки растительного или бактериального происхождения основан на классической реакции на чужеродный агент [22, 23]. Как нарушается иммунная толерантность к собственным антигенам, до конца не изучено, но один из установленных способов нарушения толерантности – это повторяющееся представление собственных антигенов. Хотя повторное введение других рекомбинантных белков человека, таких как инсулин и гормон роста, не повлияло на их терапевтическую активность, необходимо провести дальнейшие исследования клинических последствий повторного воздействия rhBMPs. Сагеон и соавт. недавно продемонстрировали, что многократное воздействие rhBMP-2 не приводило к клинически выявляемым аллергическим реакциям, хотя анализы на антитела не проводились [40]. Авторы сообщают об осложнениях в виде отека шеи, дисфагии и резорбции костей после введения rhBMP-2. Однако эти осложнения, по-видимому, связаны не с иммунными реакциями, а с высокими дозами и воспалительной реакцией. Клиническое значение иммунного ответа на экзогенно введенные rhBMPs остается неясным, и даже точная частота образования ненейтрализующих и нейтрализующих антител против rhBMP-2 и rhBMP-7 еще не выяснена. Однако, основываясь на последних результатах клинических исследований, связанных с использованием rhBMPs, маловероятно, что ADA, если они присутствуют, вызывают опасные для жизни осложнения, такие как чистая эритроцитарная аплазия, вызванная перекрестной реактивностью антител к эндогенному эритропоэтину. Одним потенциальным исключением может быть период беременности, при котором ADA к rhBMPs могут проникать через плаценту и потенциально повлиять на развивающийся плод. При этом *in vivo* было показано, что rhBMP-2 вырабатывает ADA, способные проникать через плаценту [41]. В другом доклиническом исследовании было продемонстрировано, что гипериммунизация rhBMP-7 беременных самок кроликов не приводила к рождению помета с какими-либо дефектами [42]. Поскольку влияние образования материнских антител против rhBMP-2 или rhBMP-7 на развитие плода неизвестно, использование rhBMPs противопоказано женщинам с детородным потенциалом.

Было проведено несколько клинических испытаний по использованию rhBMPs, в которых сообщались результаты тестирования на иммуногенность, большинство из которых продемонстрировали низкую скорость образования ADA. Продукция антител была временной и, по-видимому, не влияла на частоту побочных эффектов или на клинические исходы. Однако все исследования просто выявляли ненейтра-



Рис. 1. Факторы, влияющие на иммуногенность биологических агентов

лизирующие антитела методами ИФА без описания статистической значимости.

#### Сравнение иммуногенности между rhBMP-2 и rhBMP-7

В целом трудно сравнивать иммуногенность rhBMPs. Частота обнаружения антител сильно зависит от чувствительности и специфичности анализа. Не существует стандартизированных единиц или методов точного контроля для обнаружения антител против BMPs. Кроме того, частота обнаружения антител может зависеть от различных факторов (рис. 1). По этим причинам сравнение частоты встречаемости антител к rhBMP-7 с частотой встречаемости антител к rhBMP-2 может вводить в заблуждение, поскольку тесты проводились в разных лабораториях с использованием различных методов [43]. Еще в 2004 г. Mire-Sluis и соавт. опубликовали работу с рекомендациями по разработке иммунологических анализов [44]. Этим рекомендациям в настоящее время обычно следуют в промышленности, и ожидается, что они будут способствовать уменьшению расхождений между анализами, используемыми для оценки иммуногенности родственных терапевтических белков. Как было сказано выше, BMPs являются членами надсемейства TGF- $\beta$  и как таковые имеют структурное сходство. Их можно разделить на три подкласса в соответствии с производными аминокислотными последовательностями. BMP-2 и BMP-7 принадлежат к разным подклассам, и между ними существует примерно 70%-ная идентичность аминокислот [2–4]. До сих пор неизвестно, влияет ли небольшое структурное различие между BMP-2 и BMP-7 на характер иммуногенности. Возможно, другие ранее упомянутые факторы оказывают более глубокое влияние на иммуногенность BMPs, чем сама их структура.

На иммуногенность биологического агента может влиять ряд факторов:

- факторы, относящиеся к самому лекарству (первичная последовательность, аллотип и посттрансляционные модификации, такие как гликозилирование),

- целевой антиген (растворимый или связанный с клеткой),

- конечный лекарственный препарат (состав, дозировка, способ введения, наличие примесей или агрегатов),

- факторы, связанные с пациентом (заболевание, которое лечат, активность заболевания, сопутствующая терапия и генетические факторы).

Было показано, что скорость образования ADA при использовании rhBMP-7 выше, чем при rhBMP-2 [45]. Причины высокой частоты образования антител к rhBMP-7 неизвестны. Walker и Wright предположили, что увеличенное время выведения из кровотока может быть ответственно за повышенное образование антител, но профили экскреции и кинетические свойства rhBMP-7 не отличались от таковых, описанных для rhBMP-2 в недавно проведенном экспериментальном исследовании *in vivo* с использованием модели поясничного спондилодеза [46]. Они также рекомендовали послеоперационное серологическое тестирование, особенно у пациентов, получающих rhBMP-7, из-за опасений, что последующее воздействие вызовет значительный иммунный ответ. Однако исследования безопасности повторного введения rhBMP-7 не проводились.

#### Доклинические и клинические исследования

Учитывая иммуногенность терапевтических средств на основе белков и их последствия, ис-



Рис. 2. Стратегии мониторинга лекарственных средств

следователи выступают за мониторинг сыровоточных уровней самих препаратов и ADA, хотя экономическая эффективность этой практики еще не была так убедительно продемонстрирована при применении rhBMPs. Теоретически измерение концентраций циркулирующего препарата может позволить клиницистам персонализировать дозировку, избегая как недостаточного воздействия препарата, что может снизить эффективность лечения, так и чрезмерного воздействия препарата, что может увеличить риск побочных эффектов. В сочетании с измерениями ADA измерения концентрации лекарственного средства также могут быть полезны при оценке отсутствия ответа на терапию (рис. 2).

Потенциальный алгоритм принятия решения о мониторинге лекарственных средств, объединяющий информацию о концентрации лекарственного средства в плазме/сыворотке и иммуногенных реакциях, можно использовать для оценки пациентов, получающих лечение рекомбинантным человеческим костным морфогенетическим белком (rhBMP). Алгоритм также иллюстрирует, как анализы потенциально могут помочь в определении стратегии лечения. Например, если потеря эффективности rhBMP-2 связана с образованием антилекарственных антител (ADA), тогда эффективным может быть другой rhBMP, как например rhBMP-7. Однако если потеря эффективности не связана с развитием ADA, то лучшей стратегией может быть переход на другой терапевтический класс.

Многие отчеты доклинических и клинических испытаний фактически содержат только краткие сведения о результатах обнаружения антител без подробностей о чувствительности или селективности используемых аналитических методов [47–49]. В своей работе Poynton и Lane заявили, что образование антител против rhBMP-2 и его носителя абсорбируемой колла-

геновой губки (АКГ) изучалось после имплантации крысам, собакам и нечеловекообразным приматам [50]. Было замечено, что у собак и приматов были обнаружены ADA против rhBMP-2. При этом образование антител против бычьего коллагена типа I наблюдались лишь у нечеловекообразных приматов. В целом все иммунные ответы были преходящими, а титры ADA низкими. Ни у одного животного с антителами к rhBMP-2 или бычьему коллагену I типа не развилось клинических симптомов или аллергических реакций. Присутствие антител, по-видимому, не влияло на эффективность rhBMP-2. Freire и соавт. в своей работе *in vitro* показали, что ряд антител против BMP-2 образовывали иммунные комплексы с BMP-2, которые могут связываться с клеточным рецептором BMP, тогда как другие комплексы BMP-2/анти-BMP-2 не связывались [51]. Чтобы исследовать, способны ли данные антитела против BMP-2 запустить опосредованную антителами костную регенерацию *in vivo*, антитела против BMP-2 иммобилизовали на АКГ и хирургическим путем помещали в область дефекта свода черепа. Микрокомпьютерный томографический анализ через 2, 4 и 6 недель показал, что некоторые антитела против BMP-2, иммобилизованные на носителе, опосредовали значительную регенерацию кости, тогда как другие клоны не опосредовали какую-либо регенерацию кости.

В первом клиническом испытании применения rhBMP-2 на носителе АКГ был проведен серийный анализ крови у 11 пациентов для обнаружения антител против rhBMP-2 и бычьего коллагена I типа [52]. Антитела к rhBMP-2 не вырабатывались ни у одного из этих пациентов. Также ни у одного из пациентов не вырабатывались антитела против носителя, что свидетельствует об отсутствии перекрестной реактивности с бычьим коллагеном. Однако методы анализа и точные временные точки испытаний

Клинические исследования, в которых проводился анализ возможной иммуногенности при использовании rhBMP-2 и rhBMP-7

Источник	Тип rhBMP	Количество пациентов		Дозировка, мг	Кол-во пациентов с антителами		Концентрация rhBMP в плазме/сыворотке, мг/мл	Сроки отслеживания	Метод анализа
		Исследуемая группа	Контрольная группа		абс.	%			
Hwang и др. [1]	rhBMP-7	144	58	7,0	37	25,6	-	6 недель, 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев и 24 месяца после операции	ИФА
Kim и др. [2]	rhBMP-2	65	62	0,5–2,0	-		-	4 недели после операции	-
Burkus и др. [3]	rhBMP-2	239	224	4,2–40,0	2–15	0,8–6,4	1,5–2,0	1,5 месяца, 3 месяцев, 6 месяцев и 12 месяцев после операции	ИФА
Jones и др. [4]	rhBMP-2	13	10	12,0	0	0	1,5	12 месяцев после операции	ИФА
Sauerborn и др. [5]	rhBMP-7	89	231	3,5	62	70	-	6 недель, 3 месяца, 6 месяцев, и 12 месяцев после операции	ИФА
Moshel и тд. [6]	rhBMP-2	1	1	-	1	100	-	5 месяцев после операции	Иммуноблоттинг
Boden и др. [7]	rhBMP-2	11	отсутствуют	1,3 и 2,6	0	0	1,5	-	-
Govender и др. [8]	rhBMP-2	300	150	6,0 и 12,0	1	0,7	0,75 и 1,5	6 и 20 недель после операции	-
Friedlaender и тд. [9]	rhBMP-7	63	61	7,0	6	9,5	-	6 недель, 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев и 24 месяца после операции	ИФА
Vaccaro и др. [10]	rhBMP-7	207	86	7,0	53	25,6	0,875	6 недель, 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев, 24 месяца и 36 + месяцев после операции	ИФА, биопроба

Примечание: - в данном исследовании не указано; ИФА – иммуноферментный анализ.

не были указаны. В таблице 1 представлены клинические исследования, в которых проводился анализ возможной иммуногенности со стороны использования rhBMP-2 [53–58]. Тем не менее эти исследования показывают, что образование ADA против rhBMP-2 происходит редко и без клинических последствий. Важно отметить, что неблагоприятные клинические эффекты не были связаны с этим образованием антител. Иммунологически связанных нежелательных явлений, включая реакции гиперчувствительности, не сообщалось. Хотя ни одно из исследований не тестировало нейтрализующие

антитела, частота образования самих антител была настолько низкой, что нейтрализующей активностью также можно было пренебречь. Эти результаты согласуются с известными характеристиками BMPs в отношении иммуногенности, описанными выше.

Geesink и соавт. впервые анализировали иммуногенность rhBMP-7 и его носитель бычий коллаген I типа у 6 пациентов, получавших rhBMP-7 на носителе, и у 6 пациентов, получавших бычий коллаген I типа по поводу дефекта малоберцовой кости критического размера [59]. Образцы сыворотки у данных пациентов были

собраны до операции и через одну и 10 недель после операции. У двух пациентов, получавших только бычий коллаген I типа, через 10 недель после операции выработались антитела против коллагена. Ни у одного пациента не обнаружили антитела против rhBMP-7. Никаких местных реакций в месте дефекта малоберцовой кости не наблюдалось, и о нежелательных явлениях не сообщалось. В другом проспективном рандомизированном клиническом исследовании, в котором rhBMP-7 сравнивали с аутооттрансплантатом при лечении несращения большеберцовой кости, все 124 пациента прошли скрининг на наличие антител к rhBMP-7 и его носителю, бычьему коллагену I типа, с помощью ИФА в 1, 2, 3, 6, 9, 12 и 24 месяца после операции [60].

Специфичность ответа была подтверждена с помощью вестерн-блоттинга для тех пациентов, которые демонстрировали положительную активность в скрининговом анализе. ADA к rhBMP-7 образовались у 10 % пациентов, а антитела к носителю были обнаружены у 5 % пациентов, получавших этот матрикс. Все реакции антител на rhBMP-7 были преходящими, и все титры были низкими. У всех пациентов с реакцией выработки ADA против rhBMP-7 через 24 месяца после операции был эффект сращения дефекта большеберцовой кости. В таблице 1 представлены клинические исследования, в которых проводился анализ возможной иммуногенности со стороны использования rhBMP-7 [60–63]. В работах с rhBMP-7 высокая частота выявления антител к данному rhBMP в предоперационный момент времени позволяет предположить, что либо чувствительность анализа, используемого в этих исследованиях, слишком высока, либо субпопуляция пациентов, ранее не подвергавшихся лечению, является носителем существовавших ранее анти-антител к rhBMP-7. Кроме того, эти данные свидетельствуют о том, что нейтрализующая активность достигает пика после того, как продукт удаляется с участка и начинается формирование кости. Следовательно, маловероятно, что rhBMP-7 будет нейтрализован, поскольку считается, что rhBMP-7 инициирует каскад формирования новой костной ткани, который начинается в течение первых часов после имплантации. Таким образом, считается, что

BMP-опосредованный процесс формирования кости инициирован и идет полным ходом, прежде чем через несколько недель появятся антитела.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опасения по поводу иммуногенности терапевтических препаратов на основе белков возникли с тех пор, как стал доступен для клинического применения первый препарат. Появление технологии рекомбинантной ДНК сделало возможным производить большое количество препаратов, которые идентичны или почти идентичны нативным белкам человека. Однако образование ADA может происходить даже с этими рекомбинантными белками. Иммунологические исследования перед разработкой новых терапевтических препаратов на основе белков являются обязательными, и на сегодняшний день существует ряд рекомендаций и стратегий для анализа обнаруженных антител против данных типов препаратов. Тем не менее зарегистрированные случаи иммуногенности конкретного белка сильно различаются из-за отсутствия стандартизации методов. Кроме того, иммуногенность зависит от множества факторов, которые могут быть связаны непосредственно с пациентом, сопутствующим лечением или дозировкой используемого лекарственного средства. Сегодня два коммерчески доступных rhBMP – такие как rhBMP-2 и rhBMP-7, используются в травматологии и ортопедии, нейрохирургии и ЧЛХ. Исходя из данных, представленных в этой работе, мы пришли к заключению, что в различных клинических испытаниях не наблюдались иммунологически связанные нежелательные явления, а образование ADA никогда не оказывало отрицательного воздействия на формирование новой костной ткани и клинические исходы. Тем не менее клиницисты должны знать о возможных клинических последствиях, вызванных иммуногенностью BMPs, причем необходимо дальнейшее изучение профиля безопасности у беременных женщин и плода, а также реакции иммунной системы на повторные введения rhBMPs.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sampath T.K., Reddi A.H. Discovery of bone morphogenetic proteins – A historical perspective. *Bone*. 2020;140:115548. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115548>.
2. Gomez-Puerto M.C., Iyengar P.V., García de Vinuesa A. et al. Bone morphogenetic protein receptor signal transduction in human disease. *J Pathol*. 2019;247(1):9–20. <https://doi.org/10.1002/path.5170>.
3. Lykissas M., Gkiatas I. Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in spine surgery. *World J Orthop*. 2017;8(7):531–535. <https://doi.org/10.5312/wjo.v8.i7.531>.
4. Lowery J.W., Rosen V. Bone Morphogenetic Protein-Based Therapeutic Approaches. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(4):a022327. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022327>.
5. Dimitrov D.S. Therapeutic proteins. *Methods Mol Biol*. 2012;899:1–26. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-921-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-921-1_1).
6. de Spéville B.D., Moreno V. Antidrug Antibodies and Drug Development: Challenges in the Immunotherapy Era. *Clin Cancer Res*. 2021;27(10):2669–2671. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0168>.
7. Bloem K., Hernández-Breijo B., Martínez-Feito A., Rispen T. Immunogenicity of Therapeutic Antibodies: Monitoring Antidrug Antibodies in a Clinical Context. *Ther Drug Monit*. 2017;39(4):327–332. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000404>.
8. Garcês S., Demengeot J. The Immunogenicity of Biologic Therapies. *Curr Probl Dermatol*. 2018;53:37–48. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9888-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9888-8_1).

org/10.1159/000478077.

9. Wang W, Roberts C.J. Protein aggregation - Mechanisms, detection, and control. *Int J Pharm.* 2018;550(1-2):251–268. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.08.043>.
10. Pham N.B., Meng W.S. Protein aggregation and immunogenicity of biotherapeutics. *Int J Pharm.* 2020;585:119523. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119523>.
11. Vultaggio A., Perlato M., Nencini F. et al. How to Prevent and Mitigate Hypersensitivity Reactions to Biologicals Induced by Anti-Drug Antibodies? *Front Immunol.* 2021;12:765747. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.765747>.
12. Meunier S., de Bourayne M., Hamze M. et al. Specificity of the T Cell Response to Protein Biopharmaceuticals. *Front Immunol.* 2020;11:1550. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01550>.
13. Cassotta A., Mikol V., Bertrand T. et al. A single T cell epitope drives the neutralizing anti-drug antibody response to natalizumab in multiple sclerosis patients. *Nat Med.* 2019;25(9):1402–1407. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0568-2>.
14. McMaster M., Mohr K., Page A. et al. Epitope characterization of anti-drug antibodies—a tool for discovery and health: an overview of the necessity of early epitope characterization to avoid anti-drug antibodies and promote patient health. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(6):705–715. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021>.
15. Vaisman-Mentesh A., Gutierrez-Gonzalez M., DeKosky B.J., Wine Y. The Molecular Mechanisms That Underlie the Immune Biology of Anti-drug Antibody Formation Following Treatment With Monoclonal Antibodies. *Front Immunol.* 2020;11:1951. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01951>.
16. Mukherjee J., Gupta M.N. Protein aggregates: Forms, functions and applications. *Int J Biol Macromol.* 2017;97:778–789. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.11.014>.
17. Baum J., Raleigh D. Protein Aggregation. *Protein Sci.* 2018;27(7):1149–1150. <https://doi.org/10.1002/pro.3446>.
18. Devi S., Chaturvedi M., Fatima S., Priya S. Environmental factors modulating protein conformations and their role in protein aggregation diseases. *Toxicology.* 2022;465:153049. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.153049>.
19. Kraus T., Winter G., Engert J. Test models for the evaluation of immunogenicity of protein aggregates. *Int J Pharm.* 2019;559:192–200. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.015>.
20. Nabhan M., Pallardy M., Turbica I. Immunogenicity of Bioproducts: Cellular Models to Evaluate the Impact of Therapeutic Antibody Aggregates. *Front Immunol.* 2020;11:725. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00725>.
21. Sundermann J., Zagst H., Kuntsche J. et al. Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP-2) Aggregates Can be Solubilized by Albumin—Investigation of BMP-2 Aggregation by Light Scattering and Electrophoresis. *Pharmaceutics.* 2020;12(12):1143. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121143>.
22. Lundahl M.L.E., Fogli S., Colavita P.E., Scanlan E.M. Aggregation of protein therapeutics enhances their immunogenicity: causes and mitigation strategies. *RSC Chem Biol.* 2021;2(4):1004–1020. <https://doi.org/10.1039/d1cb00067e>.
23. Arslan F.B., Ozturk Atar K., Calis S. Antibody-mediated drug delivery. *Int J Pharm.* 2021;596:120268. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120268>.
24. Sensi M., Berto M., Gentile S. et al. Anti-drug antibody detection with label-free electrolyte-gated organic field-effect transistors. *Chem Commun (Camb).* 2021;57(3):367–370. <https://doi.org/10.1039/d0cc03399e>.
25. Zhang P., Jain P., Tsao C. et al. Proactively Reducing Anti-Drug Antibodies via Immunomodulatory Bioconjugation. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2019;58(8):2433–2436. <https://doi.org/10.1002/anie.201814275>.
26. Kowalczewski C.J., Saul J.M. Biomaterials for the Delivery of Growth Factors and Other Therapeutic Agents in Tissue Engineering Approaches to Bone Regeneration. *Front Pharmacol.* 2018;9:513. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00513>.
27. Galimberti F., Lubelski D., Healy A.T. et al. A Systematic Review of Lumbar Fusion Rates With and Without the Use of rhBMP-2. *Spine (Phila Pa 1976).* 2015;40(14):1132–1139. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000971>.
28. Schierano G., Canuto R.A., Mauthe von Degerfeld M. et al. Role of rhBMP-7, Fibronectin, And Type I Collagen in Dental Implant Osseointegration Process: An Initial Pilot Study on Mini-pig Animals. *Materials (Basel).* 2021;14(9):2185. <https://doi.org/10.3390/ma14092185>.
29. Yang W., Gomes R.R., Brown A.J. et al. Chondrogenic differentiation on perlecan domain I, collagen II, and bone morphogenetic protein-2-based matrices. *Tissue Eng.* 2006;12(7):2009–2024. <https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.2009>.
30. Lynn A.K., Yannas I.V., Bonfield W. Antigenicity and immunogenicity of collagen. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2004;71(2):343–354. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30096>.
31. Burkus J.K., Sandhu H.S., Gornet M.F., Longley M.C. Use of rhBMP-2 in combination with structural cortical allografts: clinical and radiographic outcomes in anterior lumbar spinal surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(6):1205–1212. <https://doi.org/10.2106/JBJS.D.02532>.
32. Schmidt T., Stachon S., Mack A. et al. Evaluation of a thin and mechanically stable collagen cell carrier. *Tissue Eng Part C Methods.* 2011;17(12):1161–1170. <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2011.0201>.
33. Pluhar G.E., Turner A.S., Pierce A.R. et al. A comparison of two biomaterial carriers for osteogenic protein-1 (BMP-7) in an ovine critical defect model. *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Jul;88(7):960–966. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.88B7.17056>.
34. Agrawal V., Sinha M. A review on carrier systems for bone morphogenetic protein-2. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2017;105(4):904–925. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33599>.
35. Begam H., Nandi S.K., Kundu B., Chanda A. Strategies for delivering bone morphogenetic protein for bone healing. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;70(1):856–869. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.09.074>.
36. Halloran D., Durbano H.W., Nohe A. Bone Morphogenetic Protein-2 in Development and Bone Homeostasis. *J Dev Biol.* 2020;8(3):19. <https://doi.org/10.3390/jdb8030019>.
37. Hamuro L., Kijanka G., Kinderman F. et al. Perspectives on Subcutaneous Route of Administration as an Immunogenicity Risk Factor for Therapeutic Proteins. *J Pharm Sci.* 2017;106(10):2946–2954. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.05.030>.
38. Louis-Ugbo J., Kim H.S., Boden S.D. et al. Retention of 125I-labeled recombinant human bone morphogenetic protein-2 by biphasic calcium phosphate or a composite sponge in a rabbit posterolateral spine arthrodesis model. *J Orthop Res.* 2002;20(5):1050–1059. [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(02\)00011-6](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(02)00011-6).
39. Chen F., Bi D., Cao G. et al. Bone morphogenetic protein 7-transduced human dermal-derived fibroblast cells differentiate into osteoblasts and form bone in vivo. *Connect Tissue Res.* 2018;59(3):223–232. <https://doi.org/10.1080/03008207.2017.13>

53085.

40. Carreon L.Y., Glassman S.D., Brock D.C. et al. Adverse events in patients re-exposed to bone morphogenetic protein for spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4):391–393. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181642a49>.
41. US Food and Drug Administration: Information on Premarket Approval Applications. INFUSE Bone Graft. Rockville, MD: US Food and Drug Administration, 2002 URL: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf5/p050053.html> (Accessed 12 February 2009).
42. Pierce A.R., Alaoui-Ismaili M.H., Denison N. et al. Teratology studies in NZW rabbits following immunization with bone morphogenetic protein-7 (BMP-7). *Toxicol Sci*. 2007; 96:444.
43. Nencini F., Pratesi S., Petroni G. et al. Assays and strategies for immunogenicity assessment of biological agents. *Drug Dev Res*. 2014;75(1):4–6. <https://doi.org/10.1002/ddr.21184>.
44. Mire-Sluis A.R., Barrett Y.C., Devanarayan V. et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. *J Immunol Methods*. 2004;289(1–2):1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2004.06.002>.
45. Cortez M.A., Masrourpour F., Ivan C. et al. Bone morphogenetic protein 7 promotes resistance to immunotherapy. *Nat Commun*. 2020;11(1):4840. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18617-z>. Erratum in: *Nat Commun*. 2020;11(1):5144.
46. Walker D.H., Wright N.M. Bone morphogenetic proteins and spinal fusion. *Neurosurg Focus*. 2002;13(6):e3. <https://doi.org/10.3171/foc.2002.13.6.4>.
47. Makhni M.C., Caldwell J.M., Saifi C. et al. Tissue engineering advances in spine surgery. *Regen Med*. 2016;11(2):211–222. <https://doi.org/10.2217/rme.16.3>.
48. Lee K.B., Taghavi C.E., Murray S.S. et al. BMP induced inflammation: a comparison of rhBMP-7 and rhBMP-2. *J Orthop Res*. 2012;30(12):1985–1994. <https://doi.org/10.1002/jor.22160>.
49. Kim R.Y., Seong Y., Cho T.H. et al. Local administration of nuclear factor of activated T cells (NFAT) c1 inhibitor to suppress early resorption and inflammation induced by bone morphogenetic protein-2. *J Biomed Mater Res A*. 2018;106(5):1299–1310. <https://doi.org/10.1002/jbma.a.36332>.
50. Poynton A.R., Lane J.M. Safety profile for the clinical use of bone morphogenetic proteins in the spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(16):40–48. <https://doi.org/10.1097/00007632-200208151-00010>.
51. Freire M.O., You H.K., Kook J.K. et al. Antibody-mediated osseous regeneration: a novel strategy for bioengineering bone by immobilized anti-bone morphogenetic protein-2 antibodies. *Tissue Eng Part A*. 2011;17(23–24):2911–2918. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2010.0584>.
52. Hwang C.J., Vaccaro A.R., Lawrence J.P. et al. Immunogenicity of bone morphogenetic proteins. *J Neurosurg Spine*. 2009;10(5):443–451. <https://doi.org/10.3171/2009.1.SPINE08473>.
53. Kim H.J., Chung J.H., Shin S.Y. et al. Efficacy of rhBMP-2/Hydroxyapatite on Sinus Floor Augmentation: A Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial. *J Dent Res*. 2015;94(9):158–165. <https://doi.org/10.1177/0022034515594573>.
54. Burkus J.K., Gornet M.F., Glassman S.D. et al. Blood serum antibody analysis and long-term follow-up of patients treated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 in the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(25):2158–2167. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3182059a8c>.
55. Jones A.L., Bucholz R.W., Bosse M.J. et al. BMP-2 Evaluation in Surgery for Tibial Trauma-Allgraft (BESTT-ALL) Study Group. Recombinant human BMP-2 and allograft compared with autogenous bone graft for reconstruction of diaphyseal tibial fractures with cortical defects. A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88(7):1431–1441. <https://doi.org/10.2106/JBJS.E.00381>.
56. Moshel Y.A., Hernandez E.I., Kong L. et al. Acute renal insufficiency, supraventricular tachycardia, and confusion after recombinant human bone morphogenetic protein-2 implantation for lumbosacral spine fusion. *J Neurosurg Spine*. 2008;8(6):589–593. <https://doi.org/10.3171/SPI.2008.8/6/589>.
57. Boden S.D., Zdeblick T.A., Sandhu H.S., Heim S.E. The use of rhBMP-2 in interbody fusion cages. Definitive evidence of osteoinduction in humans: a preliminary report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(3):376–381. <https://doi.org/10.1097/00007632-200002010-00020>.
58. Govender S., Csimma C., Genant H.K. et al. BMP-2 Evaluation in Surgery for Tibial Trauma (BESTT) Study Group. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84(12):2123–2134. <https://doi.org/10.2106/00004623-200212000-00001>.
59. Geesink R.G., Hoefnagels N.H., Bulstra S.K. Osteogenic activity of OP-1 bone morphogenetic protein (BMP-7) in a human fibular defect. *J Bone Joint Surg Br*. 1999;81(4):710–718. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.81b4.9311>.
60. Friedlaender G.E., Perry C.R., Cole J.D. et al. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83(2):151–158.
61. Hwang C.J., Vaccaro A.R., Hong J. et al. Immunogenicity of osteogenic protein 1: results from a prospective, randomized, controlled, multicenter pivotal study of uninstrumented lumbar posterolateral fusion. *J Neurosurg Spine*. 2010;13(4):484–493. <https://doi.org/10.3171/2010.4.SPINE09957>.
62. Sauerborn M., van de Vosse E., Delawi D. et al. Natural antibodies against bone morphogenic proteins and interferons in healthy donors and in patients with infections linked to type-1 cytokine responses. *J Interferon Cytokine Res*. 2011;31(9):661–669. <https://doi.org/10.1089/jir.2010.0075>.
63. Vaccaro A.R., Whang P.G., Patel T. et al. The safety and efficacy of OP-1 (rhBMP-7) as a replacement for iliac crest autograft for posterolateral lumbar arthrodesis: minimum 4-year follow-up of a pilot study. *Spine J*. 2008; 8(3): 457–465. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2007.03.012>.

**Сведения об авторах**

У. Ф. Мухаметов – кандидат медицинских наук;  
С. В. Люлин – доктор медицинских наук;  
Д. Ю. Борзунов – доктор медицинских наук, доцент;  
И. Ф. Гареев – старший научный сотрудник.

**Information about the authors**

U. F. Mukhametov – Ph.D. in medicine;  
S. V. Lyulin – Doctor of Science (Medicine);  
D. Yu. Borzunov – Doctor of Science (Medicine),  
Associate Professor;  
I. F. Gareev –Senior Researcher.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза** не применима.  
**Ethics approval** is not applicable.

**Информированное согласие** не требуется.  
**Informed consent** is not required.

Статья поступила в редакцию 01.04.2022; одобрена после рецензирования 05.07.2022; принята к публикации 26.09.2022.  
The article was submitted 01.04.2022; approved after reviewing 05.07.2022; accepted for publication 26.09.2022.

## ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ФАКТОРЫ РИСКА ИХ РАЗВИТИЯ

А.В. Пушкарев<sup>1</sup>, М.Г. Галеев<sup>2</sup>, В.А. Пушкарев<sup>3</sup>, Д.С. Турсуметов<sup>4</sup>, М.Р. Мухаметдинов<sup>5</sup>

<sup>2-5</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

<sup>1-3</sup> Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа, Россия

<sup>1</sup> [lesha-pushkaryov@mail.ru](mailto:lesha-pushkaryov@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-0931-997X>

<sup>2</sup> [galeev57@inbox.ru](mailto:galeev57@inbox.ru)

<sup>3</sup> [doctorpushkarev@mail.ru](mailto:doctorpushkarev@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-5569-2321>

<sup>4</sup> [ufa.davlat@gmail.com](mailto:ufa.davlat@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0003-4069-6594>

<sup>5</sup> [muhametdinov\\_marat@mail.ru](mailto:muhametdinov_marat@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-6661-9469>

### Аннотация

**Введение.** Доброкачественные опухоли молочных желез составляют группу гетерогенных заболеваний, имеющих сложную клиническую и морфологическую структуру, затрудняющую своевременную диагностику и терминологическое обозначение патологических процессов, и представляют большой интерес ввиду их возможного фона для возникновения онкологической патологии. Наиболее распространенным заболеванием является мастопатия, ее встречаемость в популяции достигает 40 %. Частота мастопатий увеличивается к возрасту 45 лет, затем имеет тенденцию к снижению в пре- и постменопаузальном периодах. **Цель обзора** – оценка и анализ литературных данных по представленной проблеме за последние годы. **Материалы и методы.** В статью включены публикации отечественных и зарубежных авторов о доброкачественных новообразованиях молочной железы и факторах риска развития данной патологии за последние 20 лет. Поиск литературы производился в системах Scopus, Web of Science, PubMed, eLibrary. **Результаты и обсуждение.** Этиопатогенетические факторы у пациенток с доброкачественными опухолями молочных желез играют первостепенную роль, обосновывая необходимость прогнозирования и профилактики заболевания. К факторам риска развития этих заболеваний относятся наследственный, гормональный, психоневрологический, данные репродуктивного здоровья, возраст, лактация, воспаление, травма, курение и другие. **Заключение.** В настоящее время отмечается динамика к увеличению заболеваемости доброкачественными опухолями молочных желез, но не определены какие-либо специфические факторы риска возникновения болезней данной группы, так как они являются многофакторными, связанными как с генетическими причинами, данными соматического здоровья, так и с влиянием окружающей среды. Не все женщины в равной мере подвержены риску развития болезней молочных желез, определены причины, характеризующие индивидуальную склонность к данной патологии. Факторы риска не обуславливают развитие заболевания, а значительно увеличивают возможность его возникновения. Изучение предрасполагающих факторов риска развития опухолевых процессов в молочных железах с целью их ранней диагностики дает возможность улучшить результаты и прогнозы лечения.

**Ключевые слова:** доброкачественные опухоли, молочная железа, факторы риска

**Для цитирования:** Пушкарев А.В., Галеев М.Г., Пушкарев В.А., Турсуметов Д.С., Мухаметдинов М.Р. Доброкачественные опухоли молочной железы и факторы риска их развития. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):128-137. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-128-137>.

@ Пушкарев А.В., Галеев М.Г., Пушкарев В.А., Турсуметов Д.С., Мухаметдинов М.Р.

@ Pushkarev A.V., Galeev M.G., Pushkarev V.A., Tursumetov D.S., Mukhametdinov M.R.

**BENIGN BREAST TUMORS AND RISK FACTORS FOR THEIR DEVELOPMENT**A.V. Pushkarev<sup>1</sup>, M.G. Galeev<sup>2</sup>, V.A. Pushkarev<sup>3</sup>, D.S. Tursumetov<sup>4</sup>, M.R. Mukhametdinov<sup>5</sup><sup>2-5</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russia<sup>1-3</sup> Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ufa, Russia<sup>1</sup> *lesha-pushkaryov@mail.ru*, <http://orcid.org/0000-0002-0931-997X><sup>2</sup> *galeev57@inbox.ru*<sup>3</sup> *doctorpushkarev@mail.ru*, <http://orcid.org/0000-0001-5569-2321><sup>4</sup> *ufa.davlat@gmail.com*, <http://orcid.org/0000-0003-4069-6594><sup>5</sup> *muhametdinov\_marat@mail.ru*, <http://orcid.org/0000-0002-6661-9469>**Abstract**

**Introduction.** Benign mammary gland tumors constitute a group of heterogeneous diseases with a complex clinical and morphological structure that complicates timely diagnosis and terminological designation of pathological processes. They are of great interest because of their possible background for oncologic pathology. The most widespread disease is mastopathy, its occurrence rate in the population reaches 40%. The incidence of mastopathies increases by the age of 45 years, and then tends to decrease in the pre- and postmenopausal periods. The purpose of the review was to evaluate and analyze the literature data on the presented problem in recent years. **Materials and methods.** Publications of domestic and foreign authors on benign breast neoplasms and risk factors of this pathology over the past 20 years have been included in the article. Literature search was performed in the systems Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary. **Results and discussion.** Etiopathogenetic factors in patients with benign mammary gland tumors play a paramount role, substantiating the necessity of prognostication and prevention of the disease. Risk factors for these diseases include hereditary, hormonal, neuropsychological, reproductive data, age, lactation, inflammation, trauma, smoking, and others. **Conclusion.** The current dynamic of increasing the incidence of benign mammary tumors has been noted, but no specific risk factors for this group of diseases have been identified, as they are multifactorial, associated with genetic causes, somatic health data, and environmental influences. Not all women are equally at risk of developing breast diseases, the reasons characterizing the individual propensity for this pathology have been identified. The risk factors do not cause the development of the disease, but considerably increase its probability. The study of predisposing risk factors for the development of tumor processes in the mammary glands in order to diagnose them early gives an opportunity to improve the results and prognosis of treatment.

**Keywords:** benign tumors, breast, risk factors

**For citation:**

Pushkarev A.V., Galeev M.G., Pushkarev V.A., Tursumetov D.S., Mukhametdinov M.R. Benign breast tumors and risk factors for their development. Ural medical journal. 2022;21(5):128-137. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-128-137>

**ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время изучение опухолевых заболеваний молочных желез у женщин является актуальной проблемой ввиду их значительной распространенности и возможности озлокачествления. Наиболее часто в этой группе встречается мастопатия, характеризующаяся избыточным разрастанием соединительной ткани, при этом происходит поражение соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов ткани, сопровождающееся формированием доброкачественных новообразований (согласно определению ВОЗ, 1984). В популяции ее частота достигает 30–40 %, в то время как среди женщин, страдающих различными гинекологическими заболеваниями, достигает 60 %. Частота мастопатий увеличивается к возрасту 45 лет, имеет тенденцию к снижению в пременопаузальном периоде. Опухолевые заболевания молочных желез представляют собой группу гетерогенных заболеваний, которые имеют многообразную клиническую и морфоло-

гическую картину, что может затруднять как диагностику, так и терминологическое обозначение разнородных процессов заболевания [1, 2, 3, 4].

Цель обзора – оценка и анализ литературных данных по представленной проблеме за последние годы.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В статью включены публикации отечественных и зарубежных авторов о доброкачественных новообразованиях молочной железы и факторах риска развития данной патологии, отражающие состояние данной темы за последние 20 лет. Поиск литературы производился в системах Scopus, Web of Science, PubMed, eLibrary.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (гистологическая классификация 1984 г.) мастопатия – это фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ), характеризующаяся нарушением соотношений эпителиаль-

ного и соединительно-тканного компонентов, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы [5].

До сих пор в нашей стране и за рубежом отсутствует общепринятая терминология этих заболеваний и принципы лечения данной патологии противоречивы. Наиболее часто употребляются названия «фиброзно-кистозная болезнь», «дисгормональная гиперплазия молочных желез», «фиброаденоматоз», «доброкачественная дисплазия молочных желез» [1, 6, 7].

Впервые кистозную болезнь молочной железы описал Соорег в 1829 г. В 1838 г. J. Velpeau в описании мастопатии применил термин «хроническая индурация». В 1840 г. R. Brodi предложил называть это заболевание «серозно-кистозная опухоль молочной железы», а в 1892 г. Schimmelbusch – «кистозная аденома». В зарубежной литературе мастопатию часто обозначают как фиброаденоматоз с наличием кист или без них [8].

Существует большое число классификаций дисгормональных дисплазий, которые в какой-то степени отражают прогрессивное (гиперплазия, пролиферация долек, протоков, соединительной ткани) и регрессивное (атрофия, фиброз, кистобразование) изменения. В клинической практике удобна классификация фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ), выделяющая диффузные и узловые формы изменений в железах.

В 1993 г. Н. И. Рожкова предложила клинико-рентгенологическую классификацию, позволяющую выделить диффузные и узловые формы мастопатии, которые диагностируются на рентгенограммах, при ультразвуковом сканировании и морфологическом исследовании [9].

#### I. Диффузная ФКМ:

- 1) с преобладанием железистого компонента;
- 2) с преобладанием кистозного компонента;
- 3) с преобладанием фиброзного компонента;
- 4) смешанная форма.

II. Узловая ФКМ (характеризуется изменениями, имеющими локальный характер в виде единичных или нескольких узлов).

В последнее время стали появляться сообщения отечественных и зарубежных авторов о том, что не следует относить всех женщин с фиброзно-кистозной болезнью молочной железы к группе риска по развитию рака молочной железы (РМЖ), поскольку она является не самым значимым фактором риска в развитии рака. Иногда данная патология может являться промежуточной стадией развития злокачественного процесса, что во многом зависит от наличия других факторов риска [2, 9].

Клинически состояния молочных желез при данной патологии характеризуются масталгией, отеком, наличием диффузных или узловатых уплотнений в тканях молочной железы, патологическими выделениями из сосков [2, 3, 9].

Выделения из сосков наблюдаются у 5–6 % женщин, могут быть разными по характеру, консистенции и цвету. При мастопатии может встречаться переменчивость цвета отделяемого, что связывают с морфологическими изменени-

ями, происходящими в ткани железы. Причиной выделений из сосков в большинстве случаев являются неонкологические заболевания, – внутрипротоковая папиллома, цистаденопапиллома, но они могут часто малигнизироваться [3, 9].

Узловая форма мастопатии чаще встречается у женщин от 30 до 50 лет. Узловые образования могут быть одиночными или множественными, выявляться как в одной, так и в обеих железах. Поверхность их бугристая или зернистая. При плазмноклеточном мастите происходит распирание крупных протоков, наполненных сливкообразным содержимым, а также плазматическими клетками, лимфоцитами, гистиоцитами. Клинически могут протекать под видом хронического воспаления протоков (галактофорит). Наблюдаются гноевидные или коричневого цвета выделения из сосков. Вышеперечисленные проявления в репродуктивном возрасте связаны с менструальным циклом, как правило, усиливаются в предменструальный период [2, 6, 7].

В ювенильном возрасте у девочек встречаются аномальные нарушения развития молочных желез, неопухолевые заболевания, доброкачественные и злокачественные опухоли [9, 10, 11]. Частота заболеваний молочных желез в структуре всех болезней детей составляет от 5 до 12 %, а встречаемость онкологической патологии не превышает 1 % [12, 13, 14]. Из доброкачественных заболеваний молочных желез в подростковом возрасте чаще диагностируются фиброаденомы, кисты, очаговые гиперплазии, внутрипротоковые папилломы, среди злокачественных поражений характерно возникновение редкой морфологической формы – секреторного рака [15, 16, 17].

В последнее десятилетие отмечается рост доброкачественных заболеваний молочных желез во всех возрастных группах. Например, у женщин в возрасте до 30 лет они встречаются у каждой четвертой, старше 40 лет – у каждой второй. Наиболее часто наблюдается диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии (у 50 % пациенток), узловые формы мастопатии (у 15 %), фиброаденомы (у 10 %). Таким образом, около 75–80 % женщин репродуктивного возраста страдают различными заболеваниями молочных желез, часто объединяемых термином «мастопатия» [3, 9, 10].

Доброкачественные заболевания молочной железы представляют большой интерес ввиду их возможного фона для возникновения онкологической патологии. К факторам риска развития опухолевых заболеваний молочных желез относятся: наследственный, гормональный, показатели репродуктивного анамнеза, лактация, возрастной, травматический, мастит, диетический, психоневрологический, курение [2, 9]. Наследственность по материнской линии, наличие опухолевых процессов у родственниц первой степени родства (матери, сестры) являются одними из основных факторов риска развития злокачественных процессов молочной железы [9, 18, 19].

Большинство наследственных форм РМЖ

связаны с генами BRCA 1 и BRCA 2 (Breast cancer genes 1 and 2). Эти гены отвечают за регуляцию процессов восстановления генетического материала (ДНК) и предупреждают возможную опухолевую трансформацию клеток. Однако наличие дефектов и мутаций в этих генах значительно повышают риски развития РМЖ и рака яичников (РЯ). В 1990 г. впервые был выявлен наследственный ген BRCA-1, в 1994 г. – BRCA-2, которые определяют возможную предрасположенность к РМЖ. Предполагается, что существует еще по меньшей мере два наследственных гена, носители которых передают его своим потомкам с вероятностью до 40 % [18, 19].

Встречаются семьи, в которых онкологические заболевания молочных желез возникают в более раннем возрасте, проявляются двусторонним поражением и нередко первичной множественностью. У больных семейным раком риск поражения обеих молочных желез втрое выше. Такие наследственные формы составляют 5–7 % всех случаев злокачественных заболеваний [19, 20].

Наследственный РМЖ характеризуется следующими признаками: относительно ранним возрастом развития заболевания (моложе 45 лет), наличием РМЖ у нескольких поколений родственников, частым двусторонним поражением молочных желез, развитием опухоли в других органах (яичниках, эндометрии, толстой кишке и др.) [19, 20, 21].

Маммологические заболевания нельзя рассматривать вне оценки репродуктивной системы в целом. К группе высокого риска развития доброкачественных заболеваний молочных желез относятся пациентки с различными гиперпластическими процессами внутренних половых органов (эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия или их сочетания) [18, 22, 23].

Дисгормональные заболевания молочных желез относятся к группе так называемых гормонально-зависимых заболеваний. Они формируются под воздействием многих факторов эндогенного и экзогенного характера вследствие расстройства нормального функционирования нейроэндокринной регуляции [18, 22, 23, 24].

В настоящее время изучение значения гормональных факторов в этиопатогенезе различных заболеваний молочных желез приобретает особую актуальность в связи с ростом частоты развития доброкачественных и злокачественных процессов в этом органе. На протяжении последних десятилетий основное место в развитии мастопатий занимали нарушения функции яичников, при которых формируются состояния абсолютной или относительной гиперэстрогении. Эстрогены способны вызывать пролиферацию эпителия альвеол, протоков, соединительной ткани железы. Мастопатия может встречаться также у женщин с овulatory циклом и ненарушенной репродуктивной функцией, с клиническими проявлениями гиперандрогении (адреногенитальный синдром, болезнью Иценко – Кушинга). Значительную роль представляет не абсолютная величина

гормонов в плазме, а состояние рецепторов половых стероидов в ткани железы. Ведущим фактором усиления биологического действия гормонов является формирование комплекса свободной молекулы гормона и его рецепторов, т. е. от числа и качества рецепторов зависит реакция ткани-мишени [23, 24, 25, 26]. Большую роль играет активность ферментов сульфаттрансферазы и сульфатазы, которые оказывают влияние на соотношения эстрогенов и сульфатных форм. Изменения пролиферативных и антипролиферативных метаболитов влияют на развитие заболеваний молочных желез [24]. Здоровая ткань молочной железы способна вырабатывать эстрогены. Жировая ткань молочной железы содержит гораздо меньше рецепторов, является депо эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Фермент ароматазы превращает андростендион в эстрон, а тестостерон в эстрадиол (Е2). Этот процесс с возрастом усиливается, что является одним из факторов повышения риска развития заболеваний молочных желез. В злокачественной ткани усиливается действие энзимной системы сульфатазы, превращающей эстрадиол (Е2) в эстрон. Этот путь синтеза становится решающим и возрастает по сравнению с метаболизмом в ткани здоровой железы в 50–500 раз. Медиаторами действия эстрогенов являются факторы роста (ФР), которые стимулируют действие эпидермального фактора роста (ЭФР), трансформирующего фактора роста  $\alpha$  (ТФР- $\alpha$ ), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФ1-1); ингибируют ТФР- $\beta$ , апоптоз. Эстрадиол (Е2) не является карциногеном для ткани молочной железы, но способствует и ускоряет рост опухолевых клеток [18, 25, 26].

Действие прогестерона (П) неоднозначно. В предменструальном периоде наблюдается болезненное нагрубание и увеличение размеров молочных желез (в момент образования желтого тела значительно возрастает уровень П). Число рецепторов прогестерона (РП) одинаково в I и во II фазе менструального цикла, а число рецепторов Е2 во II фазе менструального цикла уменьшается. У женщин с регулярным овulatory циклом максимум пролиферации (митозов) эпителиальных клеток молочной железы отмечен во II фазе менструального цикла, что подтверждает стимулирующую роль П на пролиферацию альвеолярных клеток молочной железы. По мере снижения уровня половых гормонов в предменструальные дни отмечается максимум апоптоза в молочной железе. Экзогенный П оказывает тормозящее влияние на пролиферацию клеток молочной железы. Антипролиферативное действие П объясняется его способностью усиливать апоптоз, снижая экспрессию гена, тормозящего апоптоз [25, 26].

Гормональный статус при мастопатии определяется характером эндокринных нарушений. При нейроэндокринном синдроме отмечается незначительная гиперпролактинемия и несколько повышенный уровень кортизола. При нормальном менструальном цикле и мастопатии достоверных изменений в уровнях половых гор-

монов и гонадотропинов не выявлено [18, 26].

Имеются данные о роли простагландина (Пг) в возникновении мастопатии, предменструального отека молочной железы. Под влиянием избытка Пг изменяется просвет сосудов, проницаемость сосудистых стенок, нарушаются гемодинамика и водно-солевой баланс в тканях железы. Уровень Пг, Е2 в крови у больных мастопатией в 7–8 раз выше, чем у здоровых женщин. Частота поражения молочных желез у больных с гиперандрогенией составляет более 80 %. У данного контингента пациенток наблюдается недостаточность лютеиновой фазы [18, 26].

В генезе развития патологии молочных желез среди гормонов передней доли гипофиза важное место отводится пролактину (ПРЛ). Он стимулирует обменные процессы в тканях молочных желез на протяжении всей жизни женщины, вместе с эстрогенами и П контролирует не только формирование, но и функциональную активность молочной железы, стимулируя лактацию [23, 26]. Кроме того ПРЛ, чаще в сочетании с П, способствует быстрому росту эпителиальных клеток, увеличивает чувствительность к активной фракции эстрогенов, – эстрадиолу, что способствует развитию пролиферативных процессов в ткани молочных желез. Под влиянием ПРЛ возрастает количество рецепторов эстрогенов в тканях молочной железы. Это оказывает большое влияние на развитие доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез [23, 24, 26].

Гиперпролактинемия является следствием гипоталамо-гипофизарных нарушений. Это могут быть опухоли гипофиза – пролактиномы. Причиной данного состояния может быть прием некоторых лекарственных препаратов [26].

Гормоны щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин) имеют большое значение в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы. Они влияют на процессы синтеза и метаболизма стероидных гормонов яичников. Эстрадиол, в свою очередь, стимулирует функцию щитовидной железы ввиду повышения чувствительности к тиреотропному гормону. Действие тиреотропных гормонов на молочную железу осуществляется различными способами непосредственно или через влияние на рецепторы к другим гормонам, в частности к ПРЛ. Отступление от физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модулятором действия эстрогенов на клеточном уровне, может вызывать прогрессирующие нарушения органогенеза гормонально-зависимых структур и развитие гиперпластических процессов. Более чем у 60 % женщин с различными формами мастопатии выявлена патология щитовидной железы. Понижение функции щитовидной железы увеличивает риск развития опухолевых заболеваний в молочной железе более чем в три раза [18, 26].

В патогенезе мастопатии зависимость от частоты беременности и родов выражена не так четко, как при РМЖ. В то же время беремен-

ность и лактация уменьшают «пролиферативный потенциал» ткани и частоту мастопатии в течение всей жизни женщины [26]. К причинам репродуктивного характера относятся: раннее менархе и поздняя менопауза, отсутствие родов или одни роды, возраст первых родов старше 35 лет, рождение крупного плода, аборт, отсутствие или короткий срок грудного вскармливания. Большое влияние на развитие мастопатии оказывают болезни женской половой сферы, связанные с нарушением менструального цикла по типу ановуляции, неполноценной лютеиновой фазой, олигоменореей, а также воспалительные заболевания придатков матки, которые приводят к морфологическим и функциональным нарушениям гипофизарно-яичниковой системы, опухолям яичников [18, 23, 26].

На сегодняшний день часть авторов рассматривают диффузную мастопатию как предраковое заболевание, в связи с этим своевременная диагностика и длительное наблюдение за пациентками являются очень важными. Воспаление играет большую роль в онтогенезе опухолей, его роль является доказанной и хорошо изученной [27, 28]. Только небольшая часть всех случаев злокачественных заболеваний вызвана мутацией зародышевой линии, подавляющее большинство (до 90 %) связано с соматическими мутациями и факторами окружающей среды, с определенными формами хронического воспаления. Воспалительная микросреда способствует увеличению частоты мутаций, повышает пролиферацию мутированных клеток [29]. Другим механизмом, способствующим инициации опухоли при воспалении, является экспрессия факторов роста и цитокинов, которые могут придать фенотип стволовых клеток опухолевым клеткам – предшественницам или стимулировать рост количества стволовых клеток, увеличивая клеточный пул, предназначенный для мутагенов окружающей среды [30].

Микробиом, или микрофлора человека, содержит  $3 \times 10^{13}$  бактериальных клеток в организме, может влиять на риск развития опухолевых заболеваний [31]. Способ формирования злокачественного процесса, состоящего из опухолевых, стромальных и иммунных клеток, цитокинов, внеклеточных белков, характеризуется состоянием хронического воспаления и повышенным иммунным ответом. Иммунная система определяет зарождающиеся трансформированные клетки, выполняет ключевую роль в патогенезе онкологических заболеваний [32, 33].

Учитывая значение микробного дисбактериоза в хроническом воспалении, процессах канцерогенеза, снижении иммунитета, можно констатировать влияние определенных микробов на развитие опухолевых образований различных органов. Выявлено, что ткань молочной железы и молоко содержит разнообразные микробы [34, 35, 36]. Микрофлора кожи молочной железы и ткани молочной железы у пациенток с РМЖ по сравнению со здоровым контингентом содержит *Fusobacterium*, *Atopobium*,

Gluconacetobacter, Hydrogenaphaga, Bacillus, Enterobacteriaceae, Staphylococcus и др. [35, 36].

Доброкачественные заболевания молочной железы (мастит, атипичная протоковая гиперплазия, протоковая карцинома in situ, абсцессы) влияют на качество жизни, увеличивают риск развития рака. Ведущую роль в патогенезе мастита играют *S. Aureus*, а проведенные в последнее время исследования показывают, что в молоке пациенток с маститом имеются нарушения микрофлоры, включая уменьшение микробного разнообразия и увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов и снижение количества комменсальных организмов [37]. При мастите в молочной железе отмечаются разнообразные воспалительные и реактивные изменения, причем часть из них могут быть результатом инфекционных агентов, другие представлять местную реакцию на системное заболевание или местную реакцию антиген-антитело идиопатического генеза [36, 37]. Воспалительный РМЖ имеет инфекционную этиологию. Он может развиваться без пальпируемого объемного образования, изначально возможна ошибочная диагностика. Чаще всего воспалительный РМЖ диагностируется после неэффективной противовоспалительной антибактериальной терапии, которая не дала клинического улучшения. Диагноз устанавливается при биопсии паренхимы или кожи молочной железы. Острый мастит, как правило, возникает в течение первых нескольких месяцев после родов в результате грудного вскармливания. Послеродовой или лактационный мастит является флегмоной междольковой соединительной ткани молочной железы, которая в дальнейшем может привести к абсцессу и септицемии. Факторами риска является неправильная техника кормления грудью, приводящая к застою молока или трещинам соска, что способствует проникновению микроорганизмов через кожу. Причиной может быть стрессовая ситуация, утомляемость, которые снижают иммунный статус матери [38, 39].

Этиологическим фактором гранулематозного мастита являются инфекционные и аутоиммунные заболевания, такие как саркоидоз, гранулематоз Вегенера. Для уточнения этиологии заболевания необходимо исследование микробиологического и иммунологического статуса [40, 41]. Туберкулез молочной железы является крайне редким заболеванием. Диагноз заболевания основывается на гистологических признаках или выявлении туберкулезных палочек при посеве микобактерий [42].

Гранулематозную реакцию по типу инородного тела в молочной железе могут вызвать инородные материалы, которые используют для реконструкции или увеличения груди. Силиконовые гранулемы, или силикономы, как правило, возникают после введения силикона в ткань молочной железы или после экстракапсулярного разрыва импланта. Клинически это может проявляться образованием болезненных твер-

дых узлов на фоне фиброза и контрактуры [43].

Эктазия протока молочной железы или перидуктальный мастит клинически сходен с инвазивной карциномой. Чаще встречается у женщин старше 40 лет, проявляется выделениями из соска, нециклической масталгией, инерсией или ретракцией сосков, но может протекать и бессимптомно. Одним из этиологических факторов данного заболевания является курение [43, 44]. Основным гистологическим признаком заболевания является расширение протоков субареолярной области, протоки содержат эозинофильный зернистый секрет, гистиоциты как в эпителии протоков, так и в их просвете [45].

Жировой некроз молочной железы (воспалительный негнойный процесс жировой ткани) может возникать после различных травм, быть связан с карциномой или болезнью, которая провоцирует гнойную или некротическую генерацию (эктазию протока молочной железы или фиброзно-кистозную болезнь с образованием кист) [46, 47]. Клинически жировой некроз может имитировать РМЖ, когда он проявляется в виде плотного образования, связанного с ретракцией, эритемой или утолщением кожи [47]. Гистологически жировой некроз характеризуется безъядерными жировыми клетками, окруженными гистиоцитарными гигантскими клетками и фагоцитарными гистиоцитами [48, 49].

Кисты представляют собой круглые или яйцевидные структуры, заполненные жидкостью. Они встречаются почти у каждой третьей женщины в возрасте от 35 до 50 лет. Большинство из них являются «микрокистами», но в 20 % случаев встречаются пальпируемые образования [50, 51]. Кисты образуются из дольковой единицы терминального протока, эпителиальная выстилка их уплощена. Ввиду невысокого риска развития карциномы рекомендуется наблюдение за данным контингентом пациенток [51].

Липома молочной железы – доброкачественная опухоль, состоящая из зрелых жировых клеток [52]. Клинически она представляет четко очерченное, гладкое или дольчатое безболезненное образование мягкоэластичной консистенции. При гистологическом подтверждении липомы, когда выявляются жировые клетки с нормальными эпителиальными клетками, необходимо наблюдать пациентку не менее одного раза в полгода. При росте опухоли следует удалить ее хирургическим путем [50, 52]. Гамартома, или фиброаденолипома, состоит из различного количества железистой, жировой и фиброзной ткани, клинически представляет инкапсулированное безболезненное образование с четкими контурами. Патогенез может быть связан с генетическим дефектом, – болезнью Коудена. Характерной гистологической структурой является жировая ткань в виде узелков в фиброзной строме, окружающей дольки [53, 54]. Лечение заключается в хирургическом удалении.

Зернисто-клеточная опухоль – редкое, чаще доброкачественное, новообразование, происхо-

дящее из шванновских клеток периферической нервной системы. Наиболее часто встречается в области головы, шеи, полости рта, в молочной железе – около 5–6 % от всех случаев. Размеры образования до 3 см с хорошо очерченными краями. Гистологически характерны пласты полигональных клеток с обильной зернистой эозинофильной цитоплазмой. Методом выбора лечения является широкое иссечение опухоли [55].

Болезни молочной железы и сердечно-сосудистые заболевания имеют ряд общих факторов риска, таких как возраст, употребление табака, алкоголя, диета, ожирение, малоподвижный образ жизни. Влияние сахарного диабета на особенности опухоли молочной железы к моменту выявления онкологического заболевания не менее важно, чем его воздействие на риск возникновения этих новообразований. Анализ результатов исследований показал, что сахарный диабет является патологией, при сочетании с которой оказывается влияние на клинико-морфологические характеристики опухолевого процесса [56].

Имеются ретроспективные и когортные исследования, где показана оценка относительного риска увеличения злокачественных опухолей молочной железы, статистически значимая для пассивных курильщиков [57]. Данные литературы, касающиеся влияния табачного дыма в окружающей среде на развитие опухоли молочной железы, противоречивы [58, 59, 60, 61, 62]. Действие табачного дыма из окружающей среды, а также активное курение сигарет являются вероятными этиологическими факторами заболеваемости злокачественными опухолями молочной железы. Некоторые авторы указывают на риск развития злокачественных опухолей молочной железы, положительно корректирующих с курением [63, 64].

Расстройства в психоэмоциональной сфере, проявляющиеся быстрой утомляемостью, головными болями, бессонницей, а также нарушения в питании, связанные с повышенным употреблением жиров животного происхождения, продуктов с высоким содержанием холестерина, недо-

статком овощей, фруктов, витаминов, способны привести к нарушениям секреторной функции эндокринных желез. Психологические факторы, включая эмоциональную депрессию, стресс, снижают иммунитет, являются сильным предикторами для развития опухолевых заболеваний молочной железы. Эти факторы нарушают баланс нейроэндокринных гормонов у женщин, вызывают гиперплазию эпителиальных клеток молочной железы [65, 66, 67, 68, 69, 70].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью уточнения диагностики новообразований молочной железы требуется установление обязательных мер и порядок выполнения комбинированного обследования. Несмотря на внедрение современных инструментальных методов подтверждения диагноза, гормональных и морфологических способов исследования различных видов мастопатии и других патологических состояний, доступность молочных желез для обследования, кажущуюся легкость диагностики, клинические данные часто неправильно интерпретируются, что ведет как к гипо-, так и гипердиагностике заболевания.

В настоящее время не выявлено какого-либо одного специфического фактора риска развития мастопатии, поскольку данная патология является многофакторным заболеванием, связанным как с генетическими причинами, так и с воздействием окружающей среды.

Не все женщины в равной мере подвержены опасности развития болезней молочных желез. Определен значительный ряд причин, характеризующих специфическую склонность к данной патологии. К тому же факторы риска не обуславливают развитие заболевания, а значительно повышают возможность его образования.

Все это дает повод для дальнейшего изучения предрасполагающих факторов риска развития опухолевых процессов в молочных железах с целью их ранней диагностики и своевременного адекватного лечения.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Родионов В.В. Сметник А.А. Доброкачественные заболевания молочных желез. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018;(1):90–100. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-00011>.
2. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2015;11(4):58–70. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-4-58-70>.
3. Коган И.Ю., Мясникова М.О. Диагностика и лечение мастопатии. СПб.; 2010. 32 с.
4. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40(3): 459–73. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2013.05.004>.
5. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации. 2020. 47 с. URL: <http://perinatcentr.ru/files/kr3.pdf> (дата обращения: 22.09.2022).
6. Guray M., Sahin A.A. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist.* 2006;11(5):435–49. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-5-435>.
7. Santen R.J., Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med.* 2005;353(3):275–85. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035692>.
8. Коган И.Ю., Полянин А.А., Мясникова М.О., Тарасова М.А., Солнцева И.А. Мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь): диагностические подходы. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2004;53(2):60–65. <https://doi.org/10.17816/JOWD87961>.
9. Национальное руководство по маммологии / под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 496 с.

10. Kaneda H.J., Mack J., Kasales C.J. Schetter S. Pediatric and adolescent breast masses: a review of pathophysiology, imaging, diagnosis, and treatment. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(2):W204–212. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.9560>.
10. Травина М.Л., Попов А.Г., Попов С.А., Куликова Е.В. Клиническая классификация заболеваний и состояний молочных желез у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии.* 2016;15(4):385–390. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i4.1590>.
12. Травина М.Л., Попов А.Г. Клиническая маммология – есть ли проблемы в педиатрии? *Фарматека.* 2016;(8):72–75.
13. Johnson R.H., Anders C.K., Litton J.K. et al. Breast cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(12):e27397. <https://doi.org/10.1002/pbc.27397>.
14. Sadler C., Goldfarb M. Comparison of primary and secondary breast cancers in adolescents and young adults. *Cancer.* 2015;121(8):1295–1302. <https://doi.org/10.1002/cncr.29200>.
15. Lee E.J., Chang Y.W., Oh J.H. et al. Breast lesions in children and adolescents: diagnosis and management. *Korean J Radiol.* 2018;19(5):978–991. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.19.5.978>.
16. Lad S., Seely J., Elmaadawi M. et al. Juvenile papillomatosis: A case report and literature review. *Clin Breast Cancer.* 2014;14(5):e103–e105. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2014.03.003>.
17. García C.J., Espinoza A., Dinamarca V. et al. Breast US in children and adolescents. *Radiographics.* 2000;20(6):1605–1612. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.6.g00nv171605>.
18. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: МИА, 2005. 629 с.
19. Бочкова Н.П., Гинтера Е.К., Пузырева В.П. Наследственные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 936 с.
20. Онкология / под ред. Д. Касчиато. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 1036 с.
21. Молекулярно-генетическая диагностика наследственного рака молочной железы и рака яичников / Е.И. Новикова, Г.П. Снигирева, Е.Н. Тельшева и др. // *Опухолевые маркеры: молекулярно-генетические и клинические аспекты.* Новосибирск: Новосибирский науч. исслед. гос. ун-т; 2019. С. 39–41.
22. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. М.: Димитрейд График Групп; 2009. 176 с.
23. Берштейн Л.М. Рак гормонозависимых тканей в системе основных неинфекционных заболеваний человека. СПб.: Эскулап; 2009. 128 с.
24. Киселев В.И., Свешников П.Г., Барановский П.М. с соавт. Онкобелок У7 вируса папилломы человека – новый маркер ранних стадий канцерогенеза. *Terra Medica.* 2011;(1):35–39.
25. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М., 2005. 348 с.
26. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 2002. 765 с.
27. Karin M. Nuclear factor- $\kappa$ B in cancer development and progression. *Nature.* 2006;25(441):431–436. <https://doi.org/10.1038/nature04870>.
28. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):436–444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>.
29. Hussain S.P., Hofseth L.J., Harris C.C. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(4):276–285. <https://doi.org/10.1038/nrc1046>.
30. Okazaki I.M., Kotani A., Honjo T. Role of AID in tumorigenesis. *Adv Immunol.* 2007;94:245–273. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(06\)94008-5](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(06)94008-5).
31. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>.
32. Corthay A. Does the immune system naturally protect against cancer? *Front Immunol.* 2014;5:197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00197>.
33. Alspach E., Lussier D.M., Schreiber R.D. Interferon  $\gamma$  and Its important roles in promoting and inhibiting spontaneous and therapeutic cancer immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2019;11(3):a028480. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028480>.
34. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J. et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One.* 2011;6(6):e21313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021313>.
35. Hieken T.J., Chen J., Hoskin T.L. et al. The microbiome of aseptically collected human breast tissue in benign and malignant disease. *Sci Rep.* 2016;6:30751. <https://doi.org/10.1038/srep30751>.
36. Chan A.A., Bashir M., Rivas M.N. et al. Characterization of the microbiome of nipple aspirate fluid of breast cancer survivors. *Sci Rep.* 2016;6:28061. <https://doi.org/10.1038/srep28061>.
37. Patel S.H., Vaidya Y.H., Patel R.J. et al. Culture independent assessment of human milk microbial community in lactational mastitis. *Sci Rep.* 2017;7(1):7804. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08451-7>.
38. Foxman B., D'Arcy H., Gillespie B. et al. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidemiol.* 2002;155(2):103–114. <https://doi.org/10.1093/aje/155.2.103>.
39. Michie C., Lockie F., Lynn W. The challenge of mastitis. *Arch Dis Child.* 2003;88(9):818–821. <https://doi.org/10.1136/adsc.88.9.818>.
40. Erhan Y., Veral A., Kara E. et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *Breast.* 2000;9(1):52–56. <https://doi.org/10.1054/brst.1999.0072>.
41. Diesing D., Axt-Flidner R., Hornung D. et al. Granulomatous mastitis. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;269(4):233–236. <https://doi.org/10.1007/s00404-003-0561-2>.
42. Tewari M., Shukla H.S. Breast tuberculosis: diagnosis, clinical features & management. *Indian J Med Res.* 2005;122(2):103–110.

43. Furlong A.J., al-Nakib L., Knox W.F. et al. Periductal inflammation and cigarette smoke. *J Am Coll Surg.* 1994;179(4):417–420.
44. Rahal R.M., de Freitas-Júnior R., Paulinelli R.R. Risk factors for duct ectasia. *Breast J.* 2005;11(4):262–265. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2005.21684.x>.
45. Sweeney D.J., Wylie E.J. Mammographic appearances of mammary duct ectasia that mimic carcinoma in a screening programme. *Australas Radiol.* 1995;39(1):18–23. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.1995.tb00225.x>.
46. Rosai J., ed. Chapter 20. Breast. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Philadelphia: Mosby; 2004: 1763–1876.
47. Kinoshita T., Yashiro N., Yoshigi J. et al. Fat necrosis of breast: a potential pitfall in breast MRI. *Clin Imaging.* 2002;26(4):250–253. [https://doi.org/10.1016/s0899-7071\(02\)00426-6](https://doi.org/10.1016/s0899-7071(02)00426-6).
48. Pullyblank A.M., Davies J.D., Basten J., Rayter Z. Fat necrosis of the female breast--Hadfield re-visited. *Breast.* 2001;10(5):388–391. <https://doi.org/10.1054/brst.2000.0287>.
49. Silverberg S.G., Masood S. The breast. In: Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, eds. Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. New York: Churchill-Livingstone, Inc.; 1997:575–673.
50. Donegan W.L. Common benign conditions of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the Breast. St. Louis, MO: Saunders; 2002: 67–110.
51. O'Malley F.P., Bane A.L. The spectrum of apocrine lesions of the breast. *Adv Anat Pathol.* 2004;11(1):1–9. <https://doi.org/10.1097/00125480-200401000-00001>.
52. Lannig C., Eriksen B.Ø., Hoffmann J. Lipoma of the breast: a diagnostic dilemma. *Breast.* 2004;13(5):408–411. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2004.04.011>.
53. Barbaros U., Deveci U., Erbil Y., Budak D. Breast hamartoma: a case report. *Acta Chir Belg.* 2005;105(6):658–659. <https://doi.org/10.1080/00015458.2005.11679798>.
54. Tse G.M., Law B.K., Ma T.K. et al. Hamartoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol.* 2002;55(12):951–954. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.12.951>.
55. Adeniran A., Al-Ahmadie H., Mahoney M.C., Robinson-Smith T.M. Granular cell tumor of the breast: a series of 17 cases and review of the literature. *Breast J.* 2004;10(6):528–531. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2004.21525.x>.
56. Guiu S., Michiels S., André F. et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol.* 2012;23(12):2997–3006. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds586>.
57. Liu L., Wu K., Lin X. et al. Passive Smoking and Other Factors at Different Periods of Life and Breast Cancer Risk in Chinese Women who have Never Smoked - A Case-control Study in Chongqing, People's Republic of China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2000;1(2):131–137.
58. Gram I.T., Braaten T., Terry P.D. et al. Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):61–66.
59. Luo J., Horn K., Ockene J.K. et al. Interaction between smoking and obesity and the risk of developing breast cancer among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Epidemiol.* 2011;174(8):919–928. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr192>.
60. Suzuki T., Matsuo K., Wakai K. et al. Effect of familial history and smoking on common cancer risks in Japan. *Cancer.* 2007;109(10):2116–2123. <https://doi.org/10.1002/cncr.22685>.
61. Couch F.J., Cerhan J.R., Vierkant R.A. et al. Cigarette smoking increases risk for breast cancer in high-risk breast cancer families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(4):327–332.
62. García-Closas M., Malats N., Silverman D. et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet.* 2005;366(9486):649–659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67137-1).
63. Xue F., Willett W.C., Rosner B.A. et al. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med.* 2011;171(2):125–133. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.503>.
64. Reynolds P., Hurley S., Goldberg D.E. et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(1):29–37. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh002>.
65. Ader R., Cohen N., Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet.* 1995;345(8942):99–103. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90066-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90066-7).
66. Kiecolt-Glaser J.K., Robles T.F., Heffner K.L. et al. Psycho-oncology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer. *Ann Oncol.* 2002;13(4):165–169. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf655>.
67. Pössel P., Adams E., Valentine J.C. Depression as a risk factor for breast cancer: investigating methodological limitations in the literature. *Cancer Causes Control.* 2012;23(8):1223–1229. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0014-y>.
68. Su F., Ouyang N., Zhu P. et al. Psychological stress induces chemoresistance in breast cancer by upregulating mdrl. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;329(3):888–897. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.02.056>.
69. Ollonen P., Lehtonen J., Eskelinen M. Stressful and adverse life experiences in patients with breast symptoms; a prospective case-control study in Kuopio, Finland. *Anticancer Res.* 2005;25(1B):531–536.
70. Eskelinen M., Ollonen P. Life stress and losses and deficit in adulthood as breast cancer risk factor: a prospective case-control study in Kuopio, Finland. *In Vivo.* 2010; 24 (6): 899–904

**Сведения об авторах**

Алексей Васильевич Пушкарев – врач-ординатор;  
 Марат Галиакбарович Галеев – кандидат медицинских наук;  
 Василий Александрович Пушкарев – доктор медицинских наук;  
 Давлат Сайтмуратович Турсуметов – кандидат медицинских наук;

**Information about the authors**

Aleksej V. Pushkarev – Resident Physician;  
 Marat G. Galeev – Ph.D. in medicine;  
 Vasilij A. Pushkarev – Doctor of Science (Medicine);  
 Davlat S. Tursumetov – Ph.D. in medicine;  
 Marat R. Mukhametdinov – Clinical resident.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза** не применима.

**Ethics approval** is not applicable.

**Информированное согласие** не требуется.

**Informed consent** is not required.

Статья поступила в редакцию 12.04.2022; одобрена после рецензирования 23.05.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 12.04.2022; approved after reviewing 23.05.2022; accepted for publication 26.09.2022.

## ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ НОРМАТИВНЫМИ АКТАМИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Мария Сергеевна Благодарева<sup>1</sup>, Иван Владимирович Григорьев<sup>2</sup>,  
Сергей Валерьевич Мартиросян<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Уральский государственный юридический университет имени В. Ф. Яковлева, Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup> Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия

<sup>1</sup> maria@blagodareva.info, <https://orcid.org/0000-0003-0640-210X>

<sup>2</sup> adarichi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1956-4650>

<sup>3</sup> mail@ekpc-info.ru

### Аннотация

**Введение.** Развитие информационной составляющей системы здравоохранения как части системы социального обеспечения является неизбежным процессом. С 2018 г. на законодательном уровне в Российской Федерации закреплена возможность оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий [1]. **Цель исследования** – определение регламентации отношений по оказанию медицинской помощи с применением телемедицинских технологий нормативными актами Российской Федерации. **Материалы и методы.** Авторами было проведено системно-структурное исследование, основанное на изучении законодательной базы, представленной в системе Консультант Плюс. Для обеспечения наибольшей полноты информации вводимым ограничением исследования принято требование об актуальности действия рассматриваемых правовых актов. **Результаты.** Вопросы правового регулирования оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий на законодательном уровне подробно прописаны. Конституция Российской Федерации определяет основополагающие положения о медицинской помощи и охране здоровья. Федеральный закон № 323-ФЗ является законом [9], регламентирующим права граждан в сфере охраны здоровья, он содержит нормы о применении телемедицинских технологий при оказании медицинской помощи [10]. Акты Правительства РФ по вопросам оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий можно разделить на группы: акты об управлении здравоохранением, о финансировании медицинской помощи и акты программного характера. **Обсуждение.** Существующая регламентация не лишена недостатков. Неоднозначным видится установление множества формальных требований к условиям и порядку оказания медицинских услуг с использованием телемедицинских технологий. **Заключение.** Система источников правового регулирования оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий закреплена на всех уровнях с приоритетом актов федерального уровня, регламентируется Конституцией РФ лишь в общих вопросах, в основном прописывается Федеральным законом № 323-ФЗ [1], детально определена Порядком № 965н [2], нуждается в поддержании постоянной актуальности источников правовой регламентации.

**Ключевые слова:** медицинская помощь, телемедицинские технологии, законодательство, регулирование телемедицинских технологий

**Для цитирования:** Благодарева М.С., Григорьев И.В., Мартиросян С.В. Правовое регулирование оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий нормативными актами Российской Федерации. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):1138-149. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-138-149>.

@ Благодарева М.С., Григорьев И.В., Мартиросян С.В.

@ Blagodareva M.S., Grigorev I.V., Martirosyan S.V.

**LEGAL REGULATION OF MEDICAL CARE WITH THE USE OF TELEMEDICAL TECHNOLOGIES BY REGULATORY ACTS OF THE RUSSIAN FEDERATION**Marija S. Blagodareva<sup>1</sup>, Ivan V. Grigorev<sup>2</sup>, Sergey V. Martirosyan<sup>3</sup><sup>1</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia<sup>2</sup> V.F. Yakovlev Ural State Law University, Ekaterinburg, Russia<sup>3</sup> Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia<sup>1</sup> maria@blagodareva.info, <https://orcid.org/0000-0003-0640-210X><sup>2</sup> adarichi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1956-4650><sup>3</sup> mail@ekpc-info.ru**Abstract**

**Introduction.** The development of the information component of the health care system, as part of the social security system, is an inevitable process. Since 2018, the possibility of providing medical care using telemedicine technologies has been enshrined at the legislative level in the Russian Federation [1]. **The purpose of the study** was to determine the regulation of relations for the provision of medical care using telemedicine technologies by the regulations of the Russian Federation. **Materials and methods.** The authors conducted a system-structural study based on the study of the legislative framework presented in the Consultant Plus system. To ensure the greatest completeness of information by the introduced limitation of the study, a requirement was adopted for the relevance of the action of the legal acts in question. **Results.** The issues of legal regulation of the provision of medical care using telemedicine technologies at the legislative level are spelled out in detail. The Constitution of the Russian Federation defines the fundamental provisions on medical care and health protection. No. 323-FZ Federal law is a law [9] that regulates the rights of citizens in the field of health care, it contains rules on the use of telemedicine technologies in the provision of medical care [10]. Acts of the Government of the Russian Federation on the provision of medical care using telemedicine technologies can be divided into groups: acts on the management of health care, on the financing of medical care, and acts of a program nature. **Discussion.** However, the current regulation is not without its shortcomings. Thus, the establishment of many formal requirements for the conditions and procedure for the provision of medical services using telemedicine technologies is seen as ambiguous. **Conclusion.** The study showed that the system of sources of legal regulation of the provision of medical care using telemedicine technologies: fixed at all levels with the priority of acts of the federal level, regulated by the Constitution of the Russian Federation only in general matters, mainly prescribed by Federal Law No. 323-FZ [1], defined in detail by Order No. 965n [2], needs to maintain the constant relevance of the sources of legal regulation.

**Keywords:** telemedicine technologies, legislation on telemedicine technologies, regulation of telemedicine technologies

**For citation:**

Blagodareva M.S., Grigorev I.V., Martirosyan S.V. Legal regulation of medical care with the use of telemedical technologies by regulatory acts of the Russian Federation. Ural medical journal. 2022;21(4):138-149. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-138-149>

**ВВЕДЕНИЕ**

С 2018 г. на законодательном уровне в Российской Федерации закреплена возможность оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, под которыми понимаются информационные технологии, обеспечивающие дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой, с пациентами и (или) их законными представителями, идентификацию и аутентификацию указанных лиц, документирование совершаемых ими действий при проведении консилиумов, консультаций, дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента [1]. Соответствующие законодательные нововведения явились результатом реализации основных направлений социальной политики в сфере охраны здоровья, определенные различными программными документами. По данным

Всемирной организации здравоохранения дистанционные консультации для первичной медицинской помощи применяются, в частности, в Хорватии, Франции, Польше, Швеции; вторичной – в Армении и Эстонии, еще шире в Австрии, Бельгии, Германии, Израиле, Люксембурге [3]. Глобальное противостояние угрозе COVID-19 ускорило внедрение цифровых инструментов в здравоохранении, однако их применение часто бывает затруднено не столько технически, сколько социальными ограничениями: процедурными, юридическими и финансовыми барьерами [4]. Особенности регламентации отношений при оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий вызывают множество вопросов [5], поэтому изучение новой законодательной базы является актуальным на сегодняшний день.

Цель исследования – определение регламен-

тации отношений по оказанию медицинской помощи с применением телемедицинских технологий нормативными актами Российской Федерации.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами был проведен документальный поиск в системе Консультант Плюс по ключевым словам в тексте документов: «медицинская помощь», «телемедицина» и «телемедицинские технологии». С целью обеспечения наиболее полного обзора временной период принятия нормативных правовых актов не ограничивался. В ходе исследования были проанализированы более 50 действующих нормативных правовых актов. Кроме того, были изучены актуальные научные и учебные источники, посвященные правовому регулированию применения телемедицинских технологий.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Законодательство Российской Федерации, регламентирующее охрану здоровья с применением телемедицинских технологий, базируется на Конституции Российской Федерации и состоит из Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», других федеральных законов, принимаемых в соответствии с ним, иных нормативных правовых актов федерального и регионального уровней.

Вопросы отраслевой принадлежности норм об охране здоровья и медицинской помощи в настоящее время активно обсуждаются научным сообществом [6]. В данной статье нормативные акты будут рассмотрены в порядке убывания их юридической силы.

Конституция Российской Федерации как национальный законодательный акт, имеющий высшую юридическую силу и прямое действие, определяет основополагающие положения о медицинской помощи и охране здоровья. Статьей 15 Конституции РФ устанавливается требование к содержанию законов и иных правовых актов, принимаемых в России, которые не должны противоречить Конституции Российской Федерации. Этой же статьей закрепляется принцип приоритета международного законодательства перед федеральным, а именно то, что общепризнанные принципы и нормы международного права и международные договоры Российской Федерации являются составной частью ее правовой системы, и если международным договором Российской Федерации установлены иные правила, чем предусмотренные законом, то применяются правила международного договора.

Особое значение имеют статьи Конституции России, закрепляющие права человека. Так, в соответствии со статьей 41 каждый имеет право на охрану здоровья и медицинскую помощь, при этом в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения медицинская

помощь оказывается бесплатно для граждан и финансируется за счет средств бюджетов, страховых взносов или иных поступлений. В Российской Федерации финансируются программы охраны и укрепления здоровья населения, принимаются меры по развитию отдельных частей системы здравоохранения и поощряется деятельность, направленная на укрепление здоровья, экологическое и санитарно-эпидемиологическое благополучие. Учеными справедливо отмечается, что «здоровье является высшим неотчуждаемым благом человека, без которого утрачивают значение многие другие блага и ценности» [7]. Потому и со стороны гражданина, и со стороны государственных органов, органов местного самоуправления и организаций должны приниматься все возможные меры, способствующие укреплению здоровья граждан, уменьшению числа факторов, негативно влияющих на состояние их здоровья и снижению степени этого негативного воздействия.

Конституция определяет разграничение предметов ведения между Российской Федерацией и субъектами Федерации. К исключительному ведению Российской Федерации по статье 71 отнесено установление основ федеральной политики и федеральные программы в области государственного, экономического, экологического, научно-технологического, социального, культурного и национального развития Российской Федерации; установление единых правовых основ системы здравоохранения, системы воспитания и образования, в том числе непрерывного образования. Обращает на себя внимание тот факт, что в Конституции РФ идет речь о «системе здравоохранения» в единственном числе [8], а в статье 14 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 26.03.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» указывается на наличие трех отдельных систем здравоохранения: государственной, муниципальной и частной. По нашему мнению, в данной части Федеральный закон № 323-ФЗ нуждается в приведении в соответствие с Конституцией РФ.

Согласно статье 72 в совместном ведении Российской Федерации и субъектов Российской Федерации находятся: защита прав человека и гражданина; координация вопросов здравоохранения, в том числе обеспечение оказания доступной и качественной медицинской помощи, сохранение и укрепление общественного здоровья, создание условий для ведения здорового образа жизни, формирования культуры ответственного отношения граждан к своему здоровью.

В соответствии со статьей 114 проведение единой социально ориентированной государственной политики в области здравоохранения поручено Правительству РФ.

Как справедливо отмечают ученые, основополагающим законом [9], регламентирующим права граждан в сфере охраны здоровья и гарантии реализации этих прав, является Феде-

ральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в котором с 2018 г. появились нормы о возможном применении телемедицинских технологий при оказании медицинской помощи [10], под которыми понимаются информационные технологии, обеспечивающие дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой, с пациентами и (или) их законными представителями, идентификацию и аутентификацию указанных лиц, документирование совершаемых ими действий при проведении консилиумов, консультаций, дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента.

Статья 36.2. Федерального закона № 323-ФЗ определяет особенности оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий и содержит два принципиальных момента:

- 1) при организации и оказании такой помощи должен применяться специальный порядок, установленный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) оказание медицинской помощи должно проводиться в соответствии с утвержденными стандартами, т. е. медицинская помощь с применением телемедицинских технологий не должна отличаться по качеству от оказания помощи при очном приеме пациента.

Далее в статье определяется цель оказания консультации пациента или его законного представителя медицинским работником с применением телемедицинских технологий – это профилактика, сбор, анализ жалоб пациента и данных анамнеза, оценка эффективности лечебно-диагностических мероприятий, медицинское наблюдение за состоянием здоровья пациента; принятие решения о необходимости проведения очного приема (осмотра, консультации), кроме того при проведении консультаций с применением телемедицинских технологий лечащим врачом может осуществляться коррекция ранее назначенного лечения при условии установления им диагноза и назначения лечения на очном приеме (осмотре, консультации), при этом сама возможность определения диагноза поставлена под сомнение [11].

Дистанционное наблюдение за состоянием здоровья пациента назначается лечащим врачом после очного приема (осмотра, консультации). Дистанционное наблюдение осуществляется на основании данных о пациенте, зарегистрированных с применением медицинских изделий, предназначенных для мониторинга состояния организма человека, и (или) на основании данных, внесенных в единую государственную информационную систему в сфере здравоохранения, или государственную информационную систему в сфере здравоохранения субъекта Российской Федерации, или медицинскую информационную систему, или иные информационные системы.

Заслуживает положительной оценки подход

законодателя, прописывающий необходимость применения телемедицинских технологий при оказании медицинской помощи исключительно с соблюдением требований, установленных законодательством Российской Федерации в области персональных данных, и соблюдением врачебной тайны. В целях идентификации и аутентификации участников дистанционного взаимодействия при оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий должна использоваться единая система идентификации и аутентификации [12, 13].

Обязательным предварительным условием любого медицинского вмешательства является получение информированного добровольного согласия гражданина или его законного представителя (статья 20 Федерального закона № 323-ФЗ). Указанное согласие приобщается к иной медицинской документации гражданина и может быть оформлено в виде подписанного документа на бумажном носителе, либо сформировано в форме электронного документа, подписанного с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи или простой электронной подписи посредством применения единой системы идентификации и аутентификации, а также медицинским работником с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи, однако при установлении экспериментального правового режима в сфере цифровых инноваций (подробнее о них речь пойдет ниже) допускается отхождение от вышеуказанных способов выражения согласия на медицинское вмешательство. При этом необходимо отдельно подчеркнуть, что введение экспериментальных правовых режимов не предполагает возможности медицинских вмешательств без информированного добровольного согласия.

Документирование информации об оказании медицинской помощи пациенту с применением телемедицинских технологий, включая внесение сведений в его медицинскую документацию, осуществляется с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи медицинского работника [14]. На наш взгляд необходимость использования пациентом и медицинским работником такой электронной подписи усложняет процесс дистанционного взаимодействия между врачом и пациентом и безусловно влечет повышение стоимости предоставляемых услуг [15, 16]. Считаем необходимым поддержать ученых, указывающих на необходимость установления альтернативных вариантов заверения подписи [14]. На наш взгляд, достаточно заверение подписи медицинского работника на медицинской документации кадровой службой медицинской организации, а согласие со стороны пациента или его законного представителя при оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий должно презюмироваться.

Следующим законодательным актом, регламентирующим оказание медицинской помощи

с применением телемедицинских технологий, является Федеральный закон от 31.07.2020 № 258-ФЗ «Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций в Российской Федерации», поскольку предусматривает возможность установления специального регулирования медицинской деятельности, в том числе с применением телемедицинских технологий и технологий сбора и обработки сведений о состоянии здоровья и диагнозах граждан, фармацевтической деятельности. Такое специальное регулирование устанавливается на основании программы экспериментального правового режима в сфере цифровых инноваций, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Положения, закрепляющие условия экспериментальных правовых режимов в сфере цифровых инноваций, могут изменять или исключать действие положений Федерального закона № 323-ФЗ и должны содержать в том числе перечень услуг, включая услуги, оказываемые с применением телемедицинских технологий, в отношении которых будет установлено специальное регулирование, а также вид ответственности, применяемой к субъектам экспериментального правового режима в сфере цифровых инноваций, с указанием условий ее наступления [17].

По нашему мнению, возможность установления экспериментальных правовых режимов не в полной мере соответствует стабильности и устойчивому развитию правопорядка [18]. Обязательным предварительным условием введения таких режимов должно являться их одобрение независимым научным сообществом.

Акты Правительства РФ по вопросам оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий можно разделить на несколько групп. Первую группу составляют акты об управлении здравоохранением, к числу которых можно отнести следующие:

- Положение о Министерстве здравоохранения Российской Федерации, утвержденное Постановлением Правительства РФ от 19.06.2012 № 608, которым к числу полномочий Министерства отнесена обязанность утверждения порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий (пункт 5.2.17(1));

- Положение о единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения, утвержденной Постановлением Правительства РФ от 09.02.2022 № 140, в соответствии с которым проведение консультаций и консилиумов с применением телемедицинских технологий, а также проведение дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента рассматривается как одна из функций системы. Рассматриваемым Положением предусмотрено создание Федеральной электронной регистратуры, которая представляет собой подсистему единой системы, предназначенную для мониторинга и управления потоками пациентов в режиме реального времени посредством

информационного обмена с государственными информационными системами в сфере здравоохранения субъектов РФ, Федерального медико-биологического агентства, медицинскими информационными системами медицинских организаций государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения;

- Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов, утвержденную Постановлением Правительства РФ от 28.12.2021 № 2505, установившую, что в целях обеспечения доступности медицинской помощи гражданам, проживающим в том числе в малонаселенных, отдаленных и (или) труднодоступных населенных пунктах, а также в сельской местности, в составе дифференцированных нормативов объема медицинской помощи территориальными программами государственных гарантий могут устанавливаться объемы медицинской помощи с учетом использования санитарной авиации, телемедицинских технологий и передвижных форм оказания медицинской помощи, при этом подушевой норматив финансирования на прикрепившихся лиц включает в том числе расходы на оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

Согласно Положению о Всероссийской службе медицины катастроф, утвержденному Постановлением Правительства РФ от 26.08.2013 № 734, к числу полномочий Службы отнесена организация системы дистанционных консилиумов врачей с использованием телемедицинских технологий, в том числе для оказания медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях.

Согласно Правилам взаимодействия иных информационных систем, предназначенных для сбора, хранения, обработки и предоставления информации, касающейся деятельности медицинских организаций и предоставляемых ими услуг, с информационными системами в сфере здравоохранения и медицинскими организациями, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 12.04.2018 № 447, иная информационная система может взаимодействовать с информационными системами в сфере здравоохранения при условии, что иная информационная система обеспечивает реализацию оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, в том числе обеспечение хранения материалов, полученных по результатам дистанционного взаимодействия медицинских работников между собой, медицинских работников и пациентов (или их законных представителей), включая материалы, направленные для проведения консультации (консилиума врачей), медицинские заключения по результатам консультаций и протоколы консилиумов врачей, данные, внесенные в медицинскую документацию пациента, данные, формирующиеся в результате дистанционного наблюдения за состоянием здоровья пациента, иной информационной системы.

Вторая группа актов Правительства РФ касается финансирования медицинской помощи. Так, Правилами предоставления в 2022 году иных межбюджетных трансфертов, имеющих целевое назначение, из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации, источником финансового обеспечения которых являются бюджетные ассигнования резервного фонда Правительства РФ, в целях софинансирования расходных обязательств субъектов РФ (за исключением г. Москвы), возникающих при финансовом обеспечении оплаты труда медицинских работников, оказывающих консультативную медицинскую помощь с применением телемедицинских технологий гражданам с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19, а также с признаками или подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии, острой респираторной вирусной инфекции, гриппа, получающим медицинскую помощь в амбулаторных условиях, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 04.02.2022 № 106, устанавливаются цели, порядок и условия предоставления межбюджетных трансфертов, имеющих целевое назначение, из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации.

Третью группу образуют акты программного (политического) характера в сфере здравоохранения. Например, Государственной программой Российской Федерации «Комплексное развитие сельских территорий», утвержденной Постановлением Правительства РФ от 31.05.2019 № 696и, в числе мероприятий предусмотрена реализация проектов, направленных на строительство и реконструкцию (модернизацию) медицинских организаций государственной и муниципальной систем здравоохранения и их структурных подразделений, на базе которых оказывается первичная медико-санитарная помощь (поликлиники, их структурные подразделения, врачебные амбулатории, центры (отделения) общей врачебной практики (семейной медицины), фельдшерско-акушерские пункты и фельдшерские здравпункты), а также здания (отдельные здания, комплексы зданий) центральных районных больниц, в том числе предусматривающих оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

Стратегия пространственного развития Российской Федерации на период до 2025 года, утвержденная распоряжением Правительства РФ от 13.02.2019 № 207-р, предлагает мероприятия по обеспечению оптимальной доступности для населения услуг отраслей социальной сферы, не требующих узких компетенций и специализированного высокотехнологичного оборудования и помещений, за счет применения дифференцированного подхода посредством планирования сети врачебных амбулаторий, фельдшерских и фельдшерско-акушерских пунктов в населенных пунктах с численностью населения от 100 человек до 2 тыс. человек с учетом демографического прогноза и транс-

портной доступности до крупных населенных пунктов, в населенных пунктах с численностью населения менее 100 человек (оказание первичной медико-санитарной помощи) с учетом использования мобильных медицинских комплексов, а также с применением телемедицинских технологий, необходимых для сокращения уровня межрегиональной дифференциации в социально-экономическом развитии субъектов Российской Федерации и снижения внутрирегиональных социально-экономических различий.

Стратегия развития экспорта услуг до 2025 года и План мероприятий по ее реализации, утвержденные распоряжением Правительства РФ от 14.08.2019 № 1797-р к числу приоритетных мер по развитию российского экспорта медицинских услуг относит развитие экспорта телемедицинских услуг, решение вопроса доступа иностранных граждан к российским телемедицинским услугам. Необходимо принятие мер поддержки врачей, прибегающих к использованию телемедицинских технологий. Для стимулирования развития экспорта телемедицинских услуг акционерному обществу «Российский экспортный центр» необходимо обеспечить поддержку специализированных миссий в другие страны, например в страны Евразийского экономического союза, европейские страны, Социалистическую Республику Вьетнам, Китайскую Народную Республику, Республику Индию, для рекламы российских технологий телемедицины с возможностью заключения договоров между российскими компаниями и зарубежными поставщиками медицинских услуг.

Концепция развития уголовно-исполнительной системы Российской Федерации на период до 2030 года, утвержденная распоряжением Правительства РФ от 29.04.2021 № 1138-р, предполагает совершенствование медицинского обеспечения осужденных и лиц, содержащихся под стражей, посредством информатизации медицинских организаций уголовно-исполнительной системы с созданием медицинских информационных систем медицинских организаций, осуществляющих взаимодействие с единой государственной информационной системой в сфере здравоохранения и государственными информационными системами в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации, в том числе по вопросам оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, а также с информационными системами в сфере здравоохранения Федерального фонда обязательного медицинского страхования, в том числе с государственной информационной системой обязательного медицинского страхования, и его территориальных фондов.

Стратегия социально-экономического развития Дальнего Востока и Байкальского региона на период до 2025 года, утвержденная распоряжением Правительства РФ от 28.12.2009 № 2094-р, предполагает, что региональные учреждения здравоохранения, оказывающие специализированную, в том числе высокотехнологич-

ную медицинскую помощь, будут связаны с федеральными центрами с помощью современных телемедицинских технологий, а за счет средств федерального бюджета осуществится создание межрегиональной телемедицинской системы, обеспечивающей мониторинг и управление эпидемиологической ситуацией на территории дальневосточных регионов России.

Единым планом по достижению национальных целей развития Российской Федерации на период до 2024 года и на плановый период до 2030 года, утвержденным распоряжением Правительства РФ от 01.10.2021 № 2765-р, предусмотрена реализация Федерального проекта «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения», предполагающего развитие телемедицинских технологий по направлениям «врач – врач», «врач – пациент».

Планом основных мероприятий, проводимых в рамках Десятилетия детства, на период до 2027 года, утвержденным распоряжением Правительства РФ от 23.01.2021 № 122-р, определяется необходимость разработки и реализации мероприятий по дальнейшему развитию и совершенствованию телемедицинских технологий в системе комплексной реабилитации детей, в том числе детей-инвалидов посредством реализации пилотных проектов по комплексной дистанционной реабилитации с применением телемедицинских технологий не менее чем в 10 субъектах Российской Федерации.

Четвертая группа – акты об оказании медицинской помощи в особых случаях, например, Постановлением Правительства РФ от 02.07.2020 № 973 «Об особенностях организации оказания медицинской помощи при угрозе распространения заболеваний, представляющих опасность для окружающих» установлено, что при оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий при угрозе распространения заболеваний в том числе осуществляется формирование рецепта на лекарственный препарат в форме электронного документа при коррекции лечения, ранее назначенного лечащим врачом после установления диагноза на очном приеме (осмотре, консультации).

На подзаконном уровне основную роль в регламентации отношений по оказанию медицинской помощи с применением телемедицинских технологий играют акты Министерства здравоохранения Российской Федерации. Еще 27 августа 2001 года приказом Минздрава РФ № 344 была утверждена Концепция развития телемедицинских технологий в Российской Федерации, предусматривающая необходимость решения стратегически важной задачи в условиях реформирования здравоохранения, – организации взаимодействия лечебно-профилактических учреждений со специализированными учреждениями здравоохранения путем дистанционного оказания высококвалифицированной

помощи населению, используя современные информационно-телекоммуникационные технологии и интеллектуальный потенциал лучших клиник в условиях сокращения коечного фонда при одновременном ускорении лечебно-диагностического процесса. В зависимости от участников и используемых средств различаются следующие варианты телемедицинских консультаций:

а) врачебная телемедицинская консультация (специалист консультирует врача с больным / врача без больного);

б) телемедицинское функциональное/лабораторное обследование (передача объективных данных о больном с медицинской аппаратуры);

в) советы спасателям (врач-специалист консультирует сотрудников мобильных спасательных отрядов);

г) советы населению (предоставление жителям возможности советоваться с врачом).

Концепция создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения, утвержденная приказом Министерства здравоохранения и социального развития от 28 апреля 2011 г. № 364, принята для увеличения оснащенности лечебно-профилактических учреждений средствами телемедицины, которая на момент издания приказа составляла менее 3 %. В первоочередном порядке предлагалось регламентировать вопросы автоматизированной обработки персональных данных пациентов, ведения первичной медицинской документации и медицинских архивов в электронном виде, перехода к электронному документообороту в здравоохранении с исключением необходимости дублирования документов на бумажных носителях, использования электронной цифровой подписи в здравоохранении, обеспечения информационной безопасности при использовании электронных медицинских документов, а также концепцией закреплён статус и механизм проведения телемедицинских консультаций и организации консилиумов, в том числе с использованием мобильных устройств.

Во исполнение предоставленных полномочий Министерством здравоохранения был принят Порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, утвержденный приказом Минздрава России от 30.11.2017 г. № 965н [18], который является основным нормативным актом, детально регламентирующим оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

Порядок определяет правила применения телемедицинских технологий при организации и оказании медицинскими организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения медицинской помощи и включает:

а) порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;

б) порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников с пациентами и (или) их законными представителями.

Телемедицинские технологии применяются при организации и оказании медицинской помощи при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой с целью получения:

а) заключения медицинского работника сторонней медицинской организации, привлекаемого для проведения консультации и (или) участия в консилиуме врачей с применением телемедицинских технологий по вопросам оценки состояния здоровья пациента, уточнения диагноза, определения прогноза и тактики медицинского обследования и лечения, целесообразности перевода в специализированное отделение медицинской организации либо медицинской эвакуации;

б) протокола консилиума врачей по вопросам оценки состояния здоровья пациента, уточнения диагноза, определения прогноза и тактики медицинского обследования и лечения, целесообразности перевода в специализированное отделение медицинской организации либо медицинской эвакуации.

Для осуществления дистанционного взаимодействия медицинских работников между собой или дистанционного взаимодействия медицинских работников с пациентами и (или) их законными представителями медицинская организация, медицинский работник которой осуществляет оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий (далее – консультирующая медицинская организация), обеспечивает необходимое помещение, средства связи и оборудование для проведения консультаций (консилиумов врачей). В случае осуществления консультаций с применением телемедицинских технологий в мобильных условиях консультирующая медицинская организация обеспечивает мобильные средства связи и оборудование для проведения консультаций. В целях идентификации и аутентификации участников дистанционного взаимодействия при оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий используется единая система идентификации и аутентификации. Консультация с применением телемедицинских технологий считается завершённой после получения запросившей организацией (пациентом или его законным представителем) медицинского заключения по результатам консультации или протокола консилиума врачей или предоставления доступа к соответствующим данным и направления уведомления по указанным контактным данным запросившей организации (пациента или его законного представителя). Особые требования установлены в отношении медицинских работников: для проведения консультаций они должны быть внесены в Федеральный регистр

медицинских работников, а медицинская организация должна быть включена в Федеральный реестр медицинских организаций Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения [19].

Порядком [19] определены особенности проведения консультаций (консилиумов врачей) при оказании медицинской помощи в режиме реального времени, отложенных консультаций; требования о доступности оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий; порядок проведения консультаций (консилиумов врачей) при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой при оказании медицинской помощи в экстренной и неотложной формах с применением телемедицинских технологий; порядок проведения консультаций (консилиумов врачей) при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой при оказании медицинской помощи в плановой форме с применением телемедицинских технологий; порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников с пациентами и (или) их законными представителями, документирование и хранение информации, полученной по результатам оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий и другие вопросы.

Несмотря на то что Порядок детально регламентирует вопросы оказания медицинской помощи, менее чем через три месяца возникла необходимость конкретизации его положений, что было сделано в письме Минздрава России от 09 апреля 2018 г. № 18-2/0579 «О порядке организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий». В письме, в частности, отмечается, что оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий не является отдельным видом медицинской деятельности, и телемедицинские технологии используются как технологическая составляющая при выполнении работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность. Неурегулированным остался вопрос о возможности анонимных консультаций. На момент подготовки письма такая возможность не предусматривалась законодательством, потому было дано разъяснение, что получение анонимной консультации с применением телемедицинских технологий возможно исключительно после определения совместно с Минкомсвязью России порядка использования единой системы идентификации и аутентификации при ее получении, а также случаев, в которых такая консультация может проводиться.

Нормативными правовыми актами Российской Федерации на субъекты Федерации не возложена обязанность по регламентации отношений в рассматриваемой сфере, потому невозможно согласиться с авторами, отмечающими слабое развитие регионального регулирования отно-

шений по оказанию медицинской помощи с применением телемедицинских технологий [20].

Субъектами Российской Федерации регламентация оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий осуществляется преимущественно на уровне приказов органов исполнительной власти. Так, в Свердловской области действует Временное положение об организации и оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий государственными учреждениями здравоохранения Свердловской области с использованием подсистемы «Телемедицинские консультации» и Плана мероприятий (дорожной карты) по внедрению телемедицинских технологий в практику оказания медицинской помощи. Распоряжением Министерства здравоохранения Московской области от 19 мая 2020 г. № 53-Р утвержден Порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий. Указанные акты адресованы региональным учреждениям здравоохранения региона, участвующим в реализации Территориальных программ государственных гарантий оказания гражданам медицинской помощи, и решают проблемы, не урегулированные на федеральном уровне, определяя случаи оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, формы такой помощи, формы оформляемых заключений и другие вопросы.

Считаем, что в настоящее время возникла необходимость проведения отдельного исследования, направленного на обобщение опыта правового регулирования оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий на уровне российских регионов, при этом необходимо поддержать позицию ученых, предлагающих разработать и утвердить на федеральном уровне типовой Регламент (Положение) о проведении телемедицинской консультации, содержащий не только основные определения используемых понятий, но и субъектов правоотношений (поскольку состав участников в каждом субъекте Российской Федерации отличается), общий алгоритм проведения телемедицинской консультации (основные стадии, требования к документам (их составу, качеству, формату) и др.), ответственность участвующих лиц [21].

## ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе подготовки статьи были определены положительные аспекты, а также выявлены проблемы и несовершенства правового регулирования оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий в России, которые могут быть положены в основу деятельности по актуализации законодательства.

Регламентация оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий представляет собой комплексный право-

вой институт, включающий в себя нормы различных отраслей публичного и частного права, нередко конкурирующих между собой. На наш взгляд, отношения по оказанию медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, осуществляемые в рамках обязательного социального (медицинского) страхования, относятся к публичным отраслям права, а аналогичные отношения, возникающие на основе гражданско-правовых договоров, – к частным.

Возможность оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий была закреплена на законодательном уровне сравнительно недавно, что обуславливает пристальное внимание к существующим проблемам правового регулирования. Большинство публикаций на данную тему касаются процедурных аспектов, оставляя нераскрытым вопрос о системе и особенностях источников правового регулирования. Так, З. И. Брижак в статье «Тенденции развития законодательства Российской Федерации в сфере охраны здоровья» справедливо отводит основополагающую роль в правовом регулировании сферы здравоохранения федеральным законам, а подзаконным нормативно-правовым актам, принимаемым Правительством Российской Федерации и Министерством здравоохранения Российской Федерации, придает важное значение. Говоря о модернизации законодательства, автор называет положительной тенденцией модернизацию понятийного аппарата, обеспечение качества медицинской помощи посредством разработки не только порядков оказания медицинской помощи, стандартов медицинской помощи, но и клинических рекомендаций; обеспечение доступности паллиативной помощи и облегчения боли, возможности посещения пациентов в отделении реанимации; оптимизацию обязательного медицинского страхования, правовых гарантий лекарственного обеспечения [10].

Ш. Э. Шейшеева в статье «Институциональные основы обеспечения права на охрану здоровья и медицинскую помощь» рассматривает наиболее значимые институциональные основы в системе здравоохранения и правового регулирования права граждан на охрану здоровья через анализ международно-правовых и национальных юридических источников, а также проводит анализ законодательной реформы в сфере здравоохранения Кыргызской Республики, и приходит к выводу, что правовой механизм реализации конституционного права граждан в сфере здравоохранения постоянно совершенствуется, однако разработка инструментов для полноценной реализации права на здоровье требует принятия соответствующего законодательства [22].

А. С. Жаппарова в работе «Правовое регулирование охраны здоровья в Казахстане: уроки прошлого и опыт настоящего» демонстрирует серьезное непостоянство источников правового регулирования отношений по оказанию медицинской помощи в Республике Казахстан («с

1992 по 2020 г. в Казахстане было принято три базовых Закона РК об охране здоровья и два Кодекса РК «О здоровье народа и системе здравоохранения») и делает вывод о том, что частная медицина, медицинское страхование, развитие биоэтики, деонтологические вопросы в медицине, возрастающие требования к соблюдению прав и обязанностей обеих сторон, а также к качеству оказания медицинских услуг отражают интерес общества к вопросам медицинской деятельности, а юридического и медицинского сообществ – к развитию медицинского права в Казахстане [23].

Учеными, исследовавшими опыт применения телемедицинских технологий на фельдшерско-акушерских пунктах сельского района с низкой плотностью населения, также была установлена необходимость разработки отдельных нормативных актов и методических документов, определяющих порядок оказания медицинской помощи средним медицинским персоналом с применением ТМТ [24].

Отдельно отметим, что некоторые исследования вопросов регламентации медицинской помощи с применением телемедицинских технологий не в полной мере отражают существующий уровень развития отечественного законодательства. Например, в статье Е. Н. Карягиной «Источники правового регулирования отношений по оказанию медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» выделена система источников, включающая два блока: основные и дополнительные источники. По мнению автора, в первый блок входят законы РФ, подзаконные акты РФ, законы и подзаконные акты субъектов РФ. Во второй блок – международные договоры, обычаи, локальные акты, судебный прецедент [14]. По нашему мнению, соответствующая классификация имеет существенные неточности, поскольку, во-первых, введен разрыв между нормативными актами федерального и регионального уровней и локальными актами и нормативными актами органов местного самоуправления (которых вообще нет в предложенной системе). Во-вторых, сложно говорить о возможности выделения обычая (сложившегося и широко применяемого в какой-либо области предпринимательской или иной деятельности, не предусмотренного законодательством правила поведения, независимо от того, зафиксировано ли оно в каком-либо документе) в системе источников, поскольку невозможно говорить о «широком применении каких-либо правил» в виду отсутствия признака продолжительности. В-третьих, следует говорить о невозможности применения судебной практики в качестве источника права, поскольку такая возможность нормативно не предусмотрена.

Обобщая изложенное, можно констатировать, что вопросы правового регулирования оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий на законодательном уровне определены довольно полно. Вместе с тем существующая регламентация не

лишена недостатков. Так, неоднозначными видятся установление множества формальных требований к условиям оказания медицинских услуг с использованием телемедицинских технологий, предполагающих:

необходимость оказания телемедицинских услуг только при наличии оборудованного в соответствии с лицензионными требованиями помещения;

осуществление идентификации пациентов через Единую систему идентификации и аутентификации (ЕСИА), что приводит к тому, что получать услуги могут только те граждане, у кого есть подтвержденная учетная запись на портале госуслуг;

обязательное подключение к Единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) и возможность оказания медицинской помощи только медицинскими работниками, включенными в федеральный реестр.

## ВЫВОДЫ

Система источников правового регулирования оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий осуществляется на всех уровнях правового регулирования с безусловным приоритетом актов федерального уровня.

Конституцией РФ регламентируются лишь общие вопросы оказания медицинской помощи, разграничения предметов ведения и гарантии реализации прав граждан в сфере оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, что представляется вполне логичным и правильным, поскольку предназначение и ценность Конституции РФ заключаются в формировании основ для регламентации на других уровнях правового регулирования.

Основным законодательным актом, регламентирующим отношения по оказанию медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, является Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (с изм. и доп.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Правительством Российской Федерации рассматриваемые отношения регламентируются в самом общем виде. Существующая регламентация касается финансирования медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, организации ее предоставления, в том числе компетенций отдельных органов исполнительной власти, а также политических аспектов, определяющих потенциальные перспективные возможности внедрения и использования телемедицины.

Главным подзаконным источником, детально регулирующим проблемы оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, является Порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий,

утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 ноября 2017 г. № 965н и содержащий порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой и с пациентами и (или) их законными

представителями.

Необходимо поддерживать постоянную актуализацию источников правовой регламентации оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон РФ от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895) (дата обращения: 22.09.2022).
2. Порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий: приказ М-ва здравоохранения РФ от 30 ноября 2017 г. № 965н. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_287515/?ysclid=l64v8tqrs7989403027](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_287515/?ysclid=l64v8tqrs7989403027) (дата обращения: 22.09.2022).
3. Fahy N. How are countries using digital health tools in responding to covid-19? URL: <https://analysis.covid19healthsystem.org/index.php/2020/04/28/how-are-countries-using-digital-health-tools-in-responding-to-covid-19> (дата обращения: 22.09.2022).
4. Юдина М.А. Роль информационно-коммуникационных технологий в охране здоровья и трансформации качества занятости в период пандемии COVID-2019. Уровень жизни населения регионов России. 2020;16(3): 98–107. <https://doi.org/10.19181/lsprr.2020.16.3.8>.
5. Кравчук Е.В., Дмитриенко Л.Б., Косенкова Т.В., Иванова Г.Н. Особенности медицинской помощи, оказываемой с применением телемедицинских технологий в Российской Федерации. Многопрофильный стационар. 2018;5(2):89–91.
6. Левин Д.А. Медицинское право, как отрасль права. Кластеры. Исследования и разработки. 2017;3(2):47–52. [https://doi.org/10.12737/article\\_58f8a606d1c110.88636356](https://doi.org/10.12737/article_58f8a606d1c110.88636356).
7. Внукова В.А., Мадыгина О.А. Предмет медицинского права как самостоятельной комплексной отрасли национального права. Юридическое образование и наука. 2020;(4):6–10. <https://doi.org/10.18572/1813-1190-2020-4-6-10>.
8. Комментарий к Конституции Российской Федерации. / под ред. В.Д. Зорькина, Л.В. Лазарева. М.: Изд-во «Эксмо»; 2009. 1056 с.
9. Бабелюк Е.Г. Влияние конституционных новелл на правовое регулирование государственного управления в современной России. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Право. 2022;(1):74–82. <https://doi.org/10.17308/vsu.proc.law.2022.1/9028>.
10. Брижак З.И. Тенденции развития законодательства Российской Федерации в сфере охраны здоровья. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(1):110–112. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-1-110-112>.
11. О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья: Федеральный закон РФ от 29 июля 2017 г. № 242-ФЗ. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_221184](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221184) (дата обращения: 22.09.2022).
12. Лукичев К.Е., Евсеев А.С., Яшина Е.Р. К вопросу о формировании подходов к нормативному обеспечению процесса внедрения телемедицинских технологий в российском здравоохранении // Наука сегодня: теория и практика: мат-лы Междунар. науч.-практ. конф. (28 августа 2019; Вологда). Вологда: «Диспут»; 2019. С. 16–17. ISBN: 978-5-907083-60-8.
13. Соколенко Н.Н., Багнюк М.Е., Багнюк Д.В. Оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий: некоторые проблемы правового регулирования. Медицинское право. 2018;(4):14–17.
14. Карягина Е.Н. Оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий: актуальные проблемы правового регулирования и практики реализации // Основные тенденции развития современного права: проблемы теории и практики: мат-лы III Всеросс. науч.-практ. конференции (28 февраля 2019; Казань). Казань: Университет управления «ТИСБИ»; 2019. С. 44–47.
15. Методические рекомендации по обеспечению функциональных возможностей медицинских информационных систем медицинских организаций (МИС МО): утв. М-вом здравоохранения РФ 01 февраля 2016 г. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_256469/?ysclid=l64vrv73qv653514135](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_256469/?ysclid=l64vrv73qv653514135) (дата обращения: 22.09.2022).
16. Кобякова О.С., Стародубов В.И., Кадыров Ф.Н. с соавт. Экономические аспекты оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий. Врач и информационные технологии. 2020;(3):60–66. <https://doi.org/10.37690/1811-0193-2020-3-60-66>.
17. О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в связи с принятием Федерального закона «Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций в Российской Федерации»: Федеральный закон РФ от 02 июля 2021 г. N 331-ФЗ. URL: <https://rg.ru/documents/2021/07/07/fz331.html> (дата обращения: 22.09.2022).
18. Алешкова И.А., Молокаева О.Х. Обзор научной дискуссии, состоявшейся в рамках проведения научно-практического «круглого стола» на тему «Реализация принципов конституционного права — основа обеспечения правопорядка». Государство и право. 2020;(4):174–178. <https://doi.org/10.31857/S013207690009322-6>
19. Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий: приказ М-ва здравоохранения РФ от 30 ноября 2017 г. № 965н. URL: <https://base.garant.ru/71851294/?ysclid=l64vuol0yv500234833#friends> (дата обращения: 22.09.2022).
20. Карягина Е.Н. Источники правового регулирования отношений по оказанию медицинской помощи с применением телемедицинских технологий. Вестник экономики, права и социологии. 2020;(4):112–117.
21. Акулин И.М., Чеснокова Е.А., Пресняков Р.А., Прядко А.Е. Телемедицина: правовой опыт регулирования субъектов Российской Федерации, перспективы развития. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2020;(5–6):15–22. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202005-06015-022>.
22. Шейшеева Ш.Э. Институциональные основы обеспечения права на охрану здоровья и медицинскую помощь. Modern science. 2022;2–1:264–268.

23. Жаппарова А.С. Правовое регулирование охраны здоровья в Казахстане: уроки прошлого и опыт настоящего. Право и государство. 2021;1(90):54–68.

24. Леванов В.М., Переслегина И.А., Безрукова В.К., Жидков И.М. Опыт применения телемедицинских технологий на фельдшерско-акушерских пунктах сельского района с низкой плотностью населения. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2020;1:26–35.

**Сведения об авторах**

М. С. Благодарева;

И. В. Григорьев – кандидат юридических наук, доцент;

С. В. Мартиросян – кандидат медицинских наук.

**Information about the authors**

M. S. Blagodareva;

I. V. Grigoriev – Ph.D. in law, Associate professor;

S. V. Martirosyan – Ph.D. in medicine.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза** не применима.

**Ethics approval** is not applicable.

**Информированное согласие** не требуется.

**Informed consent** is not required.

Статья поступила в редакцию 04.05.2022; одобрена после рецензирования 01.06.2022; принята к публикации 26.09.2022.

The article was submitted 04.05.2022; approved after reviewing 01.06.2022; accepted for publication 26.09.2022.

Подписано в печать: 31.10.2022 Дата выхода: 31.10.2022.

Формат 60x84 1/8. Усл.печ.л. 14,88

Тираж 100 экз. Заказ № 7470. Свободная цена.

Адрес издателя, редакции «Уральского медицинского журнала»  
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

Изготовлено ООО «Издательство УМЦ УПИ»: 620062,  
г. Екатеринбург, ул. Гагарина, 35а, оф. 2