



СИБИРСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

«Сибирский научный медицинский журнал» — рецензируемый научно-теоретический журнал, основанный в 1981 году

Учредители:
СО РАН
ИЦиГ СО РАН

Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № ФС77-71824,
выдано Роскомнадзором
8 декабря 2017 г.

Адрес редакции:
630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2
Зав. редакцией Л.А. Шуклина
Тел.: +7-383-306-4431
E-mail: sibmed_journal@bionet.nsc.ru
Сайт журнала: <http://sibmed.elpub.ru>

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, включенных в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (Перечень ВАК), индексируется в БД и каталогах: РИНЦ (в том числе в БД Russian Science Citation Index на платформе Web of Science), ВИНИТИ, РГБ, Соционет, DOAJ, Dimensions, Google Scholar, Lens.Org, Open Archives, Research4Life, WorldCat

Индекс Роспечати 11224

Периодичность 1 раз в 2 месяца

Предыдущие названия:

с 1981 по 1991 г. — «Бюллетень Сибирского отделения Академии медицинских наук СССР»
с 1992 по 2014 г. — «Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук»

Основная цель издания — публикация оригинальных научных статей и обзоров по фундаментальным проблемам медицинских биологических наук, клинической и профилактической медицины и экологии человека, с особым акцентом на проблемы адаптации человека к условиям северных широт

Редакционная коллегия

Главный редактор

Рагино Ю.И. (Новосибирск, Россия)

Заместители главного редактора

Афтанас Л.И. (Новосибирск, Россия)

Воевода М.И. (Новосибирск, Россия)

Колчанов Н.А. (Новосибирск, Россия)

Климонтов В.В. (Новосибирск, Россия)

Ответственный секретарь

Меньшикова Е.Б. (Новосибирск, Россия)

Члены редакционной коллегии

Аточин Д.Н. (Бостон, США)

Барбараш О.Л. (Кемерово, Россия)

Бобак М. (Лондон, Великобритания)

Вавилин В.А. (Новосибирск, Россия)

Васильев В.Б. (Санкт-Петербург, Россия)

Козлов В.А. (Новосибирск, Россия)

Колесников С.И. (Москва, Россия)

Колосова Н.Г. (Новосибирск, Россия)

Коненков В.И. (Новосибирск, Россия)

Кузнецова Т.Н. (Левен, Бельгия)

Кусмарцев С.А. (Гейнсвилл, США)

Ланкин В.Э. (Москва, Россия)

Ломиворотов В.В. (Новосибирск, Россия)

Покровский А.Г. (Новосибирск, Россия)

Полосухин В.В. (Нэшвилл, США)

Попов С.В. (Томск, Россия)

Пузырев В.П. (Томск, Россия)

Рычкова Л.В. (Иркутск, Россия)

Сафина А.Ф. (Буффало, США)

Степанов В.А. (Томск, Россия)

Уразова О.И. (Томск, Россия)

Хоппе Дж.Б. (Кливленд, США)

Чойнзонов Е.Л. (Томск, Россия)

Шабалина И.Г. (Стокгольм, Швеция)

Шестопалов А.М. (Новосибирск, Россия)

Редакционный совет

Председатели

Афтанас Л.И. (Новосибирск, Россия)

Колчанов Н.А. (Новосибирск, Россия)

Члены редакционного совета

Амстиславская Т.Г. (Новосибирск, Россия)

Барбараш Л.С. (Кемерово, Россия)

Беседнова Н.Н. (Владивосток, Россия)

Бохан Н.А. (Томск, Россия)

Власов В.В. (Новосибирск, Россия)

Дыгай А.М. (Томск, Россия)

Жданов В.В. (Томск, Россия)

Зельман В.Л. (Лос-Анжелес, США)

Карпов Р.С. (Томск, Россия)

Колесникова Л.И. (Иркутск, Россия)

Кочетов А.В. (Новосибирск, Россия)

Лебедев И.Н. (Томск, Россия)

Ляхович В.В. (Новосибирск, Россия)

Мерфи Н.Дж. (Анкоридж, США)

Одланд Й.Э. (Тромсо, Норвегия)

Панов А.В. (Иркутск, Россия)

Раутио А. (Оулу, Финляндия)

Рукавишников В.С. (Ангарск, Россия)

Стассен Я. (Лювен, Бельгия)

Ткачук В.А. (Москва, Россия)

Труфакин В.А. (Томск, Россия)

Удут В.В. (Томск, Россия)

Чэпмен Д. (Париж, Франция)

Шкурупий В.А. (Новосибирск, Россия)

Штарк М.Б. (Новосибирск, Россия)

Щепеткин И.А. (Бозмен, США)

Эббессон С.О.Е. (Фэрбэнкс, США)

№ 1
ТОМ 42

ЯНВАРЬ • ФЕВРАЛЬ

Обзоры

| | |
|--|----|
| Карасева А.А., Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Нарушения метаболизма и риск заболевания COVID-19 | 4 |
| Астафьева О.В., Жаркова З.В., Ясенявская А.Л., Никитина И.Б., Горетова И.В., Федосеев И.В., Башкина О.А., Самогтруева М.А. Обзор метаболомных маркеров, использующихся для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний | 13 |
| Киёк М.А., Долгов Г.В. Оценка качества жизни гинекологических пациенток | 30 |

Оригинальные исследования

Физиология

| | |
|---|----|
| Гапонов А.А., Якимов А.А. Морфометрическая топография левого ушка сердца взрослого человека | 41 |
|---|----|

Медико-биологические науки

| | |
|--|----|
| Карпов М.А., Клочин В.Д., Шкурупий В.А. Исследование влияния окисленного декстрана на процессы фиброзирования в печени крыс при токсических гепатозах и циррозе печени | 49 |
| Калинина Е.Н., Вильданова Н.С., Кормщикова Е.С., Коновалова Е.А., Исаева Н.В., Кривокорытова Т.В., Ковтунова М.Е., Воробьев К.А. Контроль качества компонентов крови: выбор методов лабораторного исследования | 56 |

Клиническая медицина

| | |
|---|----|
| Епанчинцева Е.А., Янковская С.В., Селятицкая В.Г. Возрастные особенности антропометрических и биохимических характеристик мужчин из бесплодных пар | 62 |
| Обухова О.О., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Горбенко О.М., Шваюк А.П. Особенности иммунного реагирования у детей при острых респираторных инфекциях, вызванных ДНК- и РНК-содержащими вирусами | 72 |

Профилактическая медицина

| | |
|---|----|
| Левашова О.А., Левашов С.Ю. Врожденные пороки сердца у детей г. Челябинска: региональные аспекты 20-летнего мониторинга | 79 |
|---|----|

Reviews

- Karaseva A.A., Khudyakova A.D., Ragino Yu.I.**
Metabolic disorders and the risk of COVID-19..... 4
- Astafyeva O.V., Zharkova Z.V., Yasenyavskaya A.L., Nikitina I.B., Goretova I.V., Fedoseev I.V.,
Bashkina O.A., Samotrueva M.A.**
Overview of metabolomic markers used for diagnosing cardiovascular diseases..... 13
- Kiyok M.A., Dolgov G.V.**
The assessment of the quality of life of gynecological patients 30

Research articles

Physiology

- Gaponov A.A., Iakimov A.A.**
Morphometric topography of the left atrial appendage in human adult heart 41

Biomedical sciences

- Karpov M.A., Klochin V.D., Shkurupiy V.A.**
Research on the oxidized dextran effect on fibrosis in the liver of rats with toxic hepatitis and liver cirrhosis 49
- Kalinina E.N., Vildanova N.S., Kormshchikova E.S., Konovalova E.A., Isaeva N.V.,
Krivokorytova T.V., Kovtunova M.E., Vorobiev K.A.**
Quality control of blood components: selection of laboratory testing methods 56

Clinical medicine

- Epanchintseva E.A., Yankovskaya S.V., Selyatitskaya V.G.**
Age-related features of anthropometric and biochemical status of men from infertile couples..... 62
- Obukhova O.O., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P.**
Features of the immune response in children with acute respiratory infections caused by DNA and
RNA viruses..... 72

Preventive medicine

- Levashova O.A., Levashov S.Yu.**
Congenital heart defects in children of Chelyabinsk: regional aspects of the 20-year monitoring 79

Обзор литературы / Review article

Нарушения метаболизма и риск заболевания COVID-19

А.А. Карасева, А.Д. Худякова, Ю.И. Рагино

*НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Резюме

Целью настоящего обзора является анализ данных научной медицинской мировой литературы, посвященной изучению нарушений метаболизма и риска заболевания COVID-19. Известно, что метаболический синдром является независимым фактором риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. В обзоре обобщены данные о механизмах метаболической дисфункции при COVID-19, проанализированы результаты исследований, в которых изучены вопросы ассоциаций между течением заболевания и различными метаболическими нарушениями, такими как гипергликемия и сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, степенью их выраженности, рассмотрены потенциальные мишени терапии, предикторы развития тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Данные метаболические нарушения усиливают иммунный дисбаланс и делают пациентов более подверженными развитию инфекционных заболеваний, в частности к инфицированию SARS-CoV-2. Принимая во внимание вышесказанное, становится очевидным необходимость выявления и мониторинга пациентов с ранее существовавшими метаболическими заболеваниями, а также развития их во время и после COVID-19. Используются сведения на основе баз данных PubMed, PubMed Central, Scopus, Google Scholar, Medscape, UpToDate, eLIBRARY.RU.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, метаболический синдром, ожирение, гипергликемия, сахарный диабет, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Худякова А.Д., e-mail: alene.elene@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы № АААА-А19-119101490005-5 «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции».

Для цитирования: Карасева А.А., Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Нарушения метаболизма и риск заболевания COVID-19. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(1):4–12. doi: 10.18699/SSMJ20220101

Metabolic disorders and the risk of COVID-19

A.A. Karaseva, A.D. Khudyakova, Yu.I. Ragino

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Abstract

In the present review the analysis of the world literature devoted to the study of metabolic disorders in the body and the risk of COVID-19 disease. It is known that metabolic syndrome is an independent risk factor for the severe course of new coronavirus infection. This review summarizes data on the mechanisms of metabolic dysfunction in a new coronavirus infection, analyzes the results of studies that investigated the issues of associations between the course of COVID-19 and various metabolic disorders, such as hyperglycemia and diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, their severity, potential targets of therapy, predictors of the development of a severe

course of new coronavirus infection are considered. These metabolic disorders increase the impairment of the immune system and make patients more susceptible to the development of infectious diseases, in particular, to infection with a new coronavirus infection. Taking into account the obtained data, it becomes obvious the need to identify and monitor patients with pre-existing metabolic diseases, as well as their development during and after COVID-19. The information on the topic from publications based on PubMed, PubMed Central, Scopus, Google Scholar, Medscape, UpToDate, eLIBRARY.RU data were used.

Key words: COVID-19, new coronavirus infection, metabolic syndrome, obesity, hyperglycemic, diabetes mellitus, dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Khudyakova A.D., e-mail: alene.elene@gmail.com

Funding. This work was carried out within the framework of the budget theme No. AAAA-A19-119101490005-5 “Formation of cohorts of children, adolescents, young people to study the mechanisms and characteristics of the human life cycle in the Russian population”.

Citation: Karaseva A.A., Khudyakova A.D., Ragino Yu.I. Metabolic disorders and the risk of COVID-19. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):4–12. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220101

Введение

В настоящее время известно, что новая коронавирусная инфекция (COVID-19) распространилась по всем странам мира. По данным ВОЗ по состоянию на 1 декабря 2021 г. общее количество зарегистрированных случаев заболевания составляет 256 млн, а число смертельных исходов превысило 5 млн человек [1]. В феврале 2020 г. ВОЗ обозначила данное заболевание как COVID-19 (coronavirus disease 2019, коронавирусная болезнь 2019) [2]. Патофизиология и тяжесть заболевания COVID-19 варьируются среди пациентов и зависят от основных факторов риска и хронических заболеваний. Сопутствующие метаболические, сердечно-сосудистые заболевания (ожирение, сахарный диабет (СД), дислипидемия, артериальная гипертензия) связаны с тяжелым течением инфекции (т.е. приводящим к госпитализации в стационар, в отделение интенсивной терапии, к использованию интубации, искусственной вентиляции легких или смертельному исходу) и широко распространены среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 [3, 4]. В проспективном когортном исследовании С.М. Petrilli et al. определили, что пациенты с COVID-19 значительно чаще имели сопутствующие заболевания в случае госпитализации в стационар, чем при амбулаторном лечении (соответственно 79,7 и 44,8 %), особенно при наличии сердечно-сосудистых (соответственно 70,6 и 32,2 %), СД (34,7 против 9,7 %) и хронических заболеваний почек (соответственно 21,2 и 2,6 %) [5].

Патогенез инфицирования SARS-CoV-2

Входные ворота новой коронавирусной инфекции, возбудителем которой является вирус SARS-CoV-2, – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Вирус проникает через клетки-мишени, которые имеют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Данные рецепторы находятся в цитоплазматической мембране альвеолярных клеток II типа в легких и энтероцитах тонкого кишечника, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры артерий, макрофагов [6].

Ожирение и COVID-19

Ожирение играет важную роль в патогенезе COVID-19, так как приводит к снижению эффективного иммунного ответа и предрасполагает к возникновению вирусных инфекций и респираторных заболеваний [7, 8]. В свою очередь иммунная система, которая также является ключевым звеном в патогенезе COVID-19, играет важную роль в развитии воспаления жировой ткани. Например, количество рецепторов CD8 и Т-клеток повышается, наблюдается активация макрофагов, в то время как численность противовоспалительных Т-хелперов второго типа (Th2), способствующих дифференцировке макрофагов в фенотип M2, уменьшается [3]. В условиях ожирения провоспалительные Т-хелперы 1 типа (Th1), секретирующие интерферон-гамма (IFN- γ), увеличивают выраженность воспаления, тем самым провоцируя метаболическую дис-

функцию, которая потенцирует развитие дислипидемии, резистентности к инсулину, СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний.

Жировая ткань экспрессирует больше АПФ2, чем легкие [9]. Люди с ожирением имеют увеличенный объем жировой ткани и, следовательно, повышенное содержание АПФ2, что приводит к увеличению их восприимчивости к COVID-19. S. Richardson et al. в период с 1 марта по 4 апреля 2020 г. исследовали 5700 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, среди которых на долю страдающих ожирением приходилось 41,7 % [10]. По данным Национального центра аудита и исследований интенсивной терапии ICNARC в Великобритании установлено, что 38 % пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии по поводу COVID-19, страдали ожирением [11]. Вероятность госпитализации в отделение интенсивной терапии у данных пациентов повышается по мере увеличения выраженности ожирения [12].

В ретроспективном когортном исследовании ($n = 6916$) выявлена J-образная ассоциация между индексом массы тела (ИМТ) и риском летального исхода у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, даже после корректировки сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением [13]. Аналогичные данные получены в проспективном когортном исследовании, проведенном в Италии, где было показано, что из 233 госпитализированных пациентов с COVID-19 умерли 48 человек, страдавших ожирением чаще, чем выжившие (соответственно 27,1 и 13,5 %, $p = 0,029$) [14]. В систематическом обзоре 63 исследований определено, что средняя продолжительность пребывания в больнице больше у пациентов с ИМТ от 25 до 30 кг/м², чем у лиц с нормальной массой тела, та же тенденция наблюдалась и при сравнении людей, имеющих ожирение (ИМТ >30 кг/м² или выше), и людей без ожирения [15].

Ожирение способно вызывать гиперактивацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: адипоциты потенцируют выработку циркулирующего в крови ангиотензиногена, под действием ренина и АПФ2 превращающегося в ангиотензин II (АТ II), который в свою очередь оказывает свое воздействие через связь с двумя подтипами рецепторов: АТ1 и АТ2. Преимущественно АТ II связывается с АТ1-рецепторами, что приводит к вазоконстрикторному, пролиферативному, провоспалительному эффектам и, в целом, к развитию склеротических изменений тканей и сосудов [16, 17]. В небольшом исследовании, проведенном Y. Liu et al., показано, что у пациентов с COVID-19, страдающих ожирением, повышен уровень АТ II, который коррелирует

с тяжестью повреждения легких, измеренной с помощью индекса оксигенации PaO₂/FiO₂ [18]. Высокий уровень АТ II в легких может вызвать легочную вазоконстрикцию, приводящую к несоответствию вентиляции/перфузии и гипоксемии, а также к воспалению и окислительному стрессу, способствуя острому повреждению легких.

Сама по себе жировая ткань способна синтезировать большое количество адипокинов – гормонов, которые оказывают влияние на чувствительность тканей к инсулину, энергетический обмен, системное воспаление, редокс-баланс [19]. В своем исследовании M. Blot et al. изучали связи между адипокинами плазмы (лептин и адипонектин), статусом COVID-19, иммунным ответом и исходами тяжелой пневмонии, связанными с инфицированием SARS-CoV-2 [20]. Авторы смогли подтвердить, что циркулирующий уровень лептина и адипонектина является постоянным биомаркером ожирения и метаболизма глюкозы даже в контексте с тяжелой пневмонией, о чем свидетельствуют полученные сильные корреляции, которые наблюдались с ИМТ, концентрацией глюкозы и инсулина. Однако исследователям не удалось показать связь с большинством медиаторов воспаления, тяжестью или исходами тяжелой пневмонии, связанной с COVID-19. C.J. Rebello et al. определили, что избыточная выработка лептина у лиц с ожирением предрасполагает пациентов к заболеваемости COVID-19 и смертности от него из-за ослабления иммунного ответа [21]. Лептин, который секретируется пропорционально массе адипоцитов, служит регулятором иммунного ответа, усиливая ответ Th1, активацию моноцитов/макрофагов и высвобождение провоспалительных цитокинов, что является отличительными признаками иммунного ответа, связанного с более тяжелым течением COVID-19 [22–24]. Иммунологическая дисрегуляция и другие реакции, связанные с воспалением у пациентов с ожирением, могут усугубить цитокиновый шторм и привести к увеличению вирусного распространения и распространению инфекций, которые ускоряют тяжесть COVID-19 у пациентов с ожирением.

Нарушение углеводного обмена

Гипергликемия – ключевой признак СД 2 типа, тесно связана с ожирением. В ряде исследований доказано, что повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови значительно увеличивает смертность от COVID-19 [25, 26], прямо или косвенно нарушает функцию иммунных клеток через образование прооксидантов и продуктов гликирования [27]. Пациенты с СД 2 типа чаще имеют серьезные осложнения, больше

госпитализаций в отделения интенсивной терапии, более длительный срок пребывания в стационаре и более высокий риск смертности от COVID-19. По данным метаанализа 16 наблюдательных исследований по изучению влияния гипергликемии, выявленной при поступлении у пациентов по поводу новой коронавирусной инфекции, на течение COVID-19 установлено, что гипергликемия ассоциирована с повышенной смертностью у данных пациентов (относительный риск 3,45 при 95%-м доверительном интервале (95 % ДИ) от 2,26 до 5,26) и развитием тяжелых осложнений (относительный риск 2,08 при 95 % ДИ от 1,45 до 2,99) [28].

Исследование 174 пациентов с COVID-19, проведенное в Ухане, показало, что к числу наиболее распространенных сопутствующих заболеваний относились такие, как гипертония (24,7 %) и СД (21,2 %). У лиц с СД чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания, чем в его отсутствие (соответственно 32,4 и 14,6 %), у них были повышены значения маркеров воспаления, таких как содержание С-реактивного белка (СРБ), ферритина сыворотки, интерлейкина-6 (IL-6), скорость оседания эритроцитов, а также параметров коагуляции (концентрация D-димера, фибриногена). Таким образом, пациенты с СД, госпитализированные по поводу COVID-19, подвергаются более высокому риску чрезмерных неконтролируемых реакций воспаления и гиперкоагуляционного состояния, что может способствовать ухудшению течения новой коронавирусной инфекции [29].

Известно, что цитокиновый шторм при COVID-19 характеризуется экстремальным ростом продукции воспалительных цитокинов и хемокинов, которые включают интерлейкины 2, 7, 10 (IL-2, IL-7, IL-10), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, моноцитарный хемоаттрактирующий белок, воспалительный белок макрофагов 1 альфа, фактор некроза опухоли (TNF), CXС-хемокин-лиганд 10 (CXCL-10), а также СРБ, ферритина и D-димера [30]. Наиболее выраженная корреляционная связь со смертностью от COVID-19 обнаружена для содержания IL-6 в крови, в меньшей степени – для TNF и IL-1. T. Herold et al. выявили, что повышенный уровень IL-6 связан с необходимостью искусственной вентиляции легких [31]. Кроме того, значительное увеличение концентрации ферритина в сыворотке крови указывает на активацию мононуклеарной фагоцитирующей системы, которая является важнейшей частью цитокинового шторма. Эти результаты свидетельствуют о том, что больные СД подвержены возникновению синдрома

высвобождения цитокинов, который в конечном итоге приводит к быстрому ухудшению состояния пациентов с COVID-19.

В систематическом обзоре и метаанализе девяти ретроспективных исследований показано, что более тяжелое поражение легких и более высокий уровень маркеров коагуляции и воспаления у пациентов с коронавирусной инфекцией наблюдались в группе с повышенным содержанием гликированного гемоглобина, что указывает на возможность использования данного показателя как одного из клинико-лабораторных предикторов неблагоприятного течения и смертности у больных COVID-19 [32]. Известно, что связь между СД и COVID-19 является двунаправленной. Поскольку экспрессия АПФ2 на β-клетках поджелудочной железы может оказывать прямое влияние на их функцию, ученые предполагают, что не только СД может быть фактором риска тяжелой формы COVID-19, но и что инфекция может потенцировать дебют СД [33, 34]. Так, в метаанализе семи эпидемиологических исследований установлено, что 19,7 и 25,23 % пациентов с COVID-19 имели впервые выявленные СД и гипергликемию соответственно, а частота летальных исходов среди таких больных составила 24,96 и 10,59 % соответственно [35].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и COVID-19

В исследованиях, посвященных заболеваниям печени при новой коронавирусной инфекции, показано, что распространенность НАЖБП составляет от 14,8 до 53 % [36, 37]. В основе патогенеза поражения печени при COVID-19 рассматривается цитотоксическое действие вируса, инициируемое через экспрессирующиеся на холангиоцитах рецепторы АПФ2, которое способствует их дисфункции с развитием системной воспалительной реакции [6]. Определено, что патологические изменения преобладают непосредственно в гепатоцитах, а не в протоках печени. D. Ji et al. выявили ассоциации между наличием НАЖБП и высоким риском тяжелого течения инфекции COVID-19 [38]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, повышена активность ферментов печени (АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтранспептидазы) [39], при этом связь между наличием НАЖБП и увеличением активности АлАТ, АсАТ и гамма-глутамилтранспептидазы является достоверной [40].

НАЖБП часто сопровождается наличием ключевых компонентов метаболического синдрома. K.I. Zheng et al. выявили, что риск тяжелого течения COVID-19 у госпи-

тализованных пациентов, страдающих ожирением и НАЖБП, возрастает примерно в 6 раз [41]. В ряде исследований, проведенных в Великобритании и США, посвященных влиянию стеатоза печени на течение новой коронавирусной инфекции, показано, что избыточное накопление липидов в печени независимо связано с высокой вероятностью положительного теста на SARS-CoV-2 и повышенным риском госпитализации по поводу COVID-19 [42, 43]. В проспективном когортном исследовании, в которое было включено 26896 пациентов, показано, что бариатрическая хирургия и медикаментозное лечение метаболического синдрома, проводимое до инфицирования SARS-CoV-2, ассоциировано со значительным снижением риска госпитализации по поводу COVID-19 (отношение шансов (ОШ) 0,46 при 95 % ДИ от 0,33 до 0,68, $p < 0,001$ при хирургической операции; ОШ 0,71 при 95 % ДИ от 0,65 до 0,83, $p < 0,001$ при использовании статинов) [43].

Нарушения липидного обмена

Метаанализ шести исследований ($n = 209\,569$) показал, что распространенность дислипидемии среди госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 20,5 % случаев (95 % ДИ от 6,7 до 47,8 %, $p = 0,03$) [44]. Доказана роль липидов, являющихся структурной частью вирусных и клеточных мембран, в патогенезе и прогрессировании инфекции на различных стадиях репликации вируса [45, 46]. Например, в исследовании C. Müller et al. показано, что цитозольная фосфолипаза A2 α (сPLA2 α) влияет на репликацию коронавируса и развитие двумембранных везикул, которые обеспечивают закрепление транскрипционных комплексов вирусной репликации с целью изолирования их компонентов от распознавания клеточными факторами, участвующими в защитном иммунном ответе хозяина [47]. В нескольких исследованиях отражено, что ингибирование сPLA2 α может представлять собой потенциальную мишень для разработки противовирусных препаратов широкого спектра действия [47–49].

В результате вирусной агрессии нарушается липидный обмен [50]. При анализе данных ретроспективных и проспективных исследований, полученных за период с 1 января 2020 г. по 13 января 2021 г., включающих 5690 пациентов, установлено, что у больных с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с пациентами с нетяжелой формой COVID-19 снижен уровень общего холестерина, липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности. Для летальных

исходов в сравнении с выжившими пациентами обнаружены те же тенденции, что указывает на связь липидного профиля как с тяжестью течения заболевания, так и со смертностью [51, 52]. Дислипидемия, диагностируемая у больных до инфицирования SARS-CoV-2, в значительной степени связана с более высоким риском раннего летального исхода (ОШ 1,69 при 95 % ДИ от 1,19 до 2,41, $p = 0,003$) [53]. У пациентов, имеющих дислипидемию, избыточное накопление ЛПНП и триглицеридов может потенцировать развитие эндотелиальной дисфункции [54], имеющей особое значение при COVID-19, так как рецептор для SARS-CoV-2 – АПФ2 – также экспрессируется в эндотелиальных клетках [55].

У пациентов с дислипидемией зачастую снижен уровень ЛПВП, которые участвуют в регуляции врожденного иммунного ответа через взаимодействие с транспортером ABCA1 или ABCG1, оказывая негативную регуляцию на активацию Т-клеток и экспрессию воспалительных медиаторов в макрофагах и дендритных клетках. По данным некоторых исследований, между содержанием СРБ и ЛПВП существует обратная корреляция [56]. Таким образом, уменьшение концентрации ЛПВП потенцирует развитие дисрегуляции врожденного иммунного ответа [57]. G. Wang et al. показали, что у пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции снижен уровень ЛПВП, при этом повышены содержание СРБ и риск развития тяжелых событий в сравнении с пациентами с высоким уровнем ЛПВП (относительный риск 2,827, 95 % ДИ 1,190–6,714, $p = 0,019$) [58]. Среди предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов с коронавирусной инфекцией может рассматриваться и содержание ЛПНП [46]. В ряде исследований степень уменьшения концентрации ЛПНП была связана с тяжестью течения и смертностью от COVID-19 [59–61]. Также установлено, что индекс АИР (соотношение содержания триглицеридов и холестерина ЛПВП), связанный с сердечно-сосудистыми заболеваниями, атеросклерозом, сахарным диабетом, гипертонией [62–66], увеличен у пациентов с COVID-19 с пневмонией, а также нуждающихся в интенсивной терапии, с проводимой интубацией и среди лиц с летальным исходом [66].

Заключение

Наличие метаболических нарушений в организме, таких как ожирение, гипергликемия, СД, дислипидемия, НАЖБП, по данным многочисленных исследований последних двух

лет делает организм более подверженным к заражению новой коронавирусной инфекцией и способствуют развитию осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19.

Список литературы / References

1. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 23 November 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---23-november-2021>
2. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available from: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
3. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M., Liu X.Q., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., ... China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020;5(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020
4. Gao F., Zheng K.I., Wang X.B., Yan H.D., Sun Q.F., Pan K.H., Wang T.Y., Chen Y.P., George J., Zheng M.H. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;36(1):204–207. doi: 10.1111/jgh.15112
5. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., Rajagopalan H., O'Donnell L., Chernyak Y., Tobin K.A., Cerfolio R.J., Francois F., Horwitz L.I. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020; 369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966
6. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A., Zhou J., Shi G., Fang N., Fan J., Cai J., Fan J., Lan F. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv.* 2020.02.03.931766. doi: 10.1101/2020.02.03.931766
7. Portincasa P., Krawczyk M., Smyk W., Lamert F., di Ciaula A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. *Eur. J. Clin. Invest.* 2020;50(10):e13338. doi: 10.1111/eci.13338
8. Moser J.S., Galindo-Fraga A., Ortiz-Hernández A.A., Gu W., Hunsberger S., Galán-Herrera J.F., Guerrero M.L., Ruiz-Palacios G.M., Beigel J.H.; La Red ILI 002 Study Group. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Influenza Other Respir. Viruses.* 2019;13(1):3–9. doi: 10.1111/irv.12618
9. Jia X., Yin C., Lu S., Chen Y., Liu Q., Bai J., Lu Y. Two things about COVID-19 might need attention. *Preprints.* 2020:2020020315. doi: 10.20944/preprints202002.0315.v1
10. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W.; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., ... Zanos T.P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775
11. ICNARC Report on COVID-19 in Critical Care. 2020. Available from: www.icnarc.org.
12. Lighter J., Phillips M., Hochman S., Sterling S., Johnson D., Francois F., Stachel A. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(15):896–897. doi: 10.1093/cid/ciaa415
13. Tartof S.Y., Qian L., Hong V., Wei R., Najafi R.F., Fischer H., Li Z., Shaw S.F., Caparosa S.L., Nau C.L., ... Murali S.B. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: results from an Integrated Health Care Organization. *Ann. Intern. Med.* 2020;173(10):773–781. doi: 10.7326/M20-3742
14. Giacomelli A., Ridolfo A.L., Milazzo L., Oreni L., Bernacchia D., Siano M., Bonazzetti C., Covizzi A., Schiuma M., Passerini M., ... Galli M. 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic: A prospective cohort study. *Pharmacol. Res.* 2020;158:104931. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104931
15. Yu W., Rohli K.E., Yang S., Jia P. Impact of obesity on COVID-19 patients. *Diabetes Complications.* 2021;35(3):107817. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107817
16. Cabandugama P.K., Gardner M.J., Sowers J.R. The renin angiotensin aldosterone system in obesity and hypertension: roles in the cardiorenal metabolic syndrome. *Med. Clin. North. Am.* 2017;101(1):129–137. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.009
17. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений. *Сах. диабет.* 2010;13(3):14–19. doi: 10.14341/2072-0351-5481
18. Shestakova M.V. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* [In Russian]. 2010;13(3):14–19. doi: 10.14341/2072-0351-5481
19. Liu Y., Yang Y., Zhang C., Huang F., Wang F., Yuan J., Wang Z., Li J., Li J., Feng C., ... Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China. Life Sci.* 2020;63(3):364–374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8
20. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(16-22):1415–1428. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7

20. Blot M., Masson D., Nguyen M., Bourredjem A.; LYMPHONIE Study Group, Binquet C., Piroth L. Are adipokines the missing link between obesity, immune response, and outcomes in severe COVID-19? *Int. J. Obes. (Lond)*. 2021;45(9):2126–2131. doi: 10.1038/s41366-021-00868-5
21. Rebello C.J., Kirwan J.P., Greenway F.L. Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? *Int. J. Obes. (Lond)*. 2020;44(9):1810–1817. doi: 10.1038/s41366-020-0640-5
22. Popkin B.M., Du S., Green W.D., Beck M.A., Algaith T., Herbst C.H., Alsukait R.F., Alluhidan M., Alazemi N., Shekar M. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes. Rev*. 2020; 21(11):e13128. doi: 10.1111/obr.13128
23. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W.Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest*. 2003;112(12):1796–1808. doi: 10.1172/JCI19246
24. Francisco V., Pino J., Campos-Cabaleiro V., Ruiz-Fernández C., Mera A., Gonzalez-Gay M.A., Gómez R., Gualillo O. Obesity, fat mass and immune system: role for leptin. *Front. Physiol*. 2018;9:640. doi: 10.3389/fphys.2018.00640
25. Zhu L., She Z.G., Cheng X., Qin J.J., Zhang X.J., Cai J., Lei F., Wang H., Xie J., Wang W., ... Li H. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(6):1068–1077.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021
26. Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K., Mingrone G., Hopkins D., Birkenfeld A.L., Boehm B., Amiel S., Holt R.I., Skyler J.S., ... Ludwig B. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):546–550. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2
27. Sheetz M.J., King G.L. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA*. 2002;288(20):2579–2588. doi: 10.1001/jama.288.20.2579
28. Yang Y., Cai Z., Zhang J. Hyperglycemia at admission is a strong predictor of mortality and severe/critical complications in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Biosci. Rep*. 2021;41(2):BSR20203584. doi: 10.1042/BSR20203584
29. Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., Zhang Z., Tian C., Qin R., Wang H., Shen Y., Du K., Zhao L., Fan H., Luo S., Hu D. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2020;36(7):e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319
30. Hojyo S., Uchida M., Tanaka K., Hasebe R., Tanaka Y., Murakami M., Hirano T. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm. Regen*. 2020;40:37. doi: 10.1186/s41232-020-00146-3
31. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C., Lipworth B.J., Hellmuth J.C., von Bergwelt-Baildon M., Klein M., Weinberger T. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020;146(1):128–136.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008
32. Zhu Z., Mao Y., Chen G. Predictive value of HbA1c for in-hospital adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Prim. Care Diabetes*. 2021;15(6):910–917. doi: 10.1016/j.pcd.2021.07.013
33. Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193–199. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4
34. Bindom S.M., Lazartigues E. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2009;302(2):193–202. doi: 10.1016/j.mce.2008.09.020
35. Shrestha D.B., Budhathoki P., Raut S., Adhikari S., Ghimire P., Thapaliya S., Rabaan A.A., Karaki B.J. New-onset diabetes in COVID-19 and clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. *World J. Virol*. 2021;10(5):275–287. doi: 10.5501/wjv.v10.i5.275
36. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver. Int*. 2020;40(5):998–1004. doi: 10.1111/liv.14435
37. Huang R., Zhu L., Wang J., Xue L., Liu L., Yan X., Huang S., Li Y., Yan X., Zhang B., ... Wu C. Clinical features of COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Commun*. 2020;4(12):1758–1768. doi: 10.1002/hep4.1592
38. Ji D., Qin E., Xu J., Zhang D., Cheng G., Wang Y., Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J. Hepatol*. 2020;73(2):451–453. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044
39. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y., Li Z., Zhou G., Gou J., Qu J., ... Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J. Hepatol*. 2020;73(3):566–574. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006
40. Карасева А.А., Евдокимова Н.Е., Худякова А.Д., Стрюкова Е.В., Волкова М.В., Логвиненко И.И. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболические нарушения печени при новой коронавирусной инфекции. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(6):68–75. doi: 10.18699/SSMJ20210608
- Karaseva A.A., Evdokimova N.E., Khudyakova A.D., Striukova E.V., Volkova M.V., Logvinenko I.I. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic liver dysfunction in the new coronavirus infection COVID-19. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(6):68–75. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210608
41. Zheng K.I., Gao F., Wang X.B., Sun Q.F., Pan K.H., Wang T.Y., Ma H.L., Chen Y.P., Liu W.Y., George J., Zheng M.H. Letter to the editor: Obesity

- as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;108:154244. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154244
42. Roca-Fernández A., Dennis A., Nicholls R., McGonigle J., Kelly M., Banerjee R., Banerjee A., Sanjal A.J. Hepatic steatosis, rather than underlying obesity, increases the risk of infection and hospitalization for COVID-19. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;8:636637. doi: 10.3389/fmed.2021.636637
43. Tignanelli C.J., Bramante C.T., Dutta N., Tamarriz L., Usher M.G., Ikramuddin S. Metabolic surgery may protect against admission for COVID-19 in persons with nonalcoholic fatty liver disease. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2021;17(10):1780–1786. doi: 10.1016/j.soard.2021.05.029
44. Zuin M., Rigatelli G., Bilato C., Cervellati C., Zuliani G., Roncon L. Prognostic role of metabolic syndrome in COVID-19 patients: a systematic review meta-analysis. *Viruses*. 2021;13(10):1938. doi: 10.3390/v13101938
45. Lorizate M., Kräusslich H.G. Role of lipids in virus replication. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011;3(10):a004820. doi: 10.1101/cshperspect.a004820
46. Cirstea M., Walley K.R., Russell J.A., Brunham L.R., Genga K.R., Boyd J.H. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J. Crit. Care*. 2017;38:289–294. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.11.041
47. Hardt M., Schwudke D., Neuman B.W., Pleschka S., Ziebuhr J. Inhibition of cytosolic phospholipase A2 α impairs an early step of coronavirus replication in cell culture. *J. Virol.* 2018;92(4):e01463–17. doi: 10.1128/JVI.01463-17
48. Barberis E., Timo S., Amede E., Vanella V.V., Puricelli C., Cappellano G., Raineri D., Cittone M.G., Rizzi E., Pedrinelli A.R., ... Manfredi M. Large-scale plasma analysis revealed new mechanisms and molecules associated with the host response to SARS-CoV-2. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(22):8623. doi: 10.3390/ijms21228623
49. Bock J.O., Ortea I. Re-analysis of SARS-CoV-2-infected host cell proteomics time-course data by impact pathway analysis and network analysis: a potential link with inflammatory response. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):11277–11286. doi: 10.18632/aging.103524
50. Abu-Farha M., Thanaraj T.A., Qaddoumi M.G., Hashem A., Abubaker J., Al-Mulla F. The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(10):3544. doi: 10.3390/ijms21103544
51. Mahat R.K., Rathore V., Singh N., Singh N., Singh S.K., Shah R.K., Garg C. Lipid profile as an indicator of COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2021;45:91–101. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.07.023
52. Hu X., Chen D., Wu L., He G., Ye W. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. *Clin. Chim. Acta*. 2020;510:105–110. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.015
53. Zuin M., Rigatelli G., Bilato C., Cervellati C., Zuliani G., Roncon L. Dyslipidaemia and mortality in COVID-19 patients: a meta-analysis. *QJM*. 2021;114(6):390–397. doi: 10.1093/qjmed/hcab071
54. Kim J.A., Montagnani M., Chandrasekran S., Quon M.J. Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction. *Heart Fail. Clin.* 2012;8(4):589–607. doi: 10.1016/j.hfc.2012.06.012
55. Frolidi G., Dorigo P. Endothelial dysfunction in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Gender and age influences. *Med. Hypotheses*. 2020;144:110015. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110015
56. Kaji H. High-density lipoproteins and the immune system. *J. Lipids*. 2013;2013:684903. doi: 10.1155/2013/684903
57. McKechnie J.L., Blish C.A. The innate immune system: fighting on the front lines or fanning the flames of COVID-19? *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):863–869. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.009
58. Wang G., Zhang Q., Zhao X., Dong H., Wu C., Wu F., Yu B., Lv J., Zhang S., Wu G., Wu S., Wang X., Wu Y., Zhong Y. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):204. doi: 10.1186/s12944-020-01382-9
59. Wei X., Zeng W., Su J., Wan H., Yu X., Cao X., Tan W., Wang H. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J. Clin. Lipidol.* 2020;14(3):297–304. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.008
60. Fan J., Wang H., Ye G., Cao X., Xu X., Tan W., Zhang Y. Letter to the editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*. 2020;107:154243. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154243
61. Aparisi Á., Iglesias-Echeverría C., Ybarra-Falcón C., Cusáovich I., Urizarri A., García-Gómez M., Ladrón R., Fuertes R., Candela J., Tobar J., ... Andalu-Ojeda D. Low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with poor clinical outcomes in COVID-19. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021;31(9):2619–2627. doi: 10.1016/j.numecd.2021.06.016
62. Dobiasova M., Frohlich J., Sedova M., Cheung M.C., Brown B.G. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. *J. Lipid Res.* 2011;52(3):566–571. doi: 10.1194/jlr.P011668
63. Onat A., Can G., Kaya H., Hergenç G. «Atherogenic index of plasma» (log₁₀ triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J. Clin. Lipidol.* 2010;4(2):89–98. doi: 10.1016/j.jacl.2010.02.005

64. Yildiz G., Duman A., Aydin H., Yilmaz A., Hür E., Mağden K., Cetin G., Candan F. Evaluation of association between atherogenic index of plasma and intima-media thickness of the carotid artery for subclinic atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis. *Hemodial. Int.* 2013;7(3):397–405. doi: 10.1111/hdi.12041
65. Niroumand S., Khajedaluae M., Khadem-Rezaiyan M., Abrishami M., Juya M., Khodae G., Dadgar-moghaddam M. Atherogenic index of plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2015;29:240.
66. Turgay Yıldırım Ö., Kaya Ş. The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19. *Heart Lung.* 2021;50(2):329–333. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.016

Сведения об авторах:

Александра Александровна Карасева, ORCID: 0000-0002-0423-5021, e-mail: sas96@bk.ru
Алена Дмитриевна Худякова, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com
Юлия Игоревна Рагино, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandra A. Karaseva, ORCID: 0000-0002-0423-5021, e-mail: sas96@bk.ru
Alena D. Khudyakova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com
Yuliya I. Ragino, doctor of medical sciences, professor, corresponding member RAS, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Поступила в редакцию 17.12.2021
Принята к публикации 09.01.2022

Received 17.12.2021
Accepted 09.01.2022

Обзор литературы / Review article

Обзор метаболомных маркеров, используемых для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

О.В. Астафьева¹, З.В. Жаркова¹, А.Л. Ясенявская¹, И.Б. Никитина², И.В. Горетова²,
И.В. Федосеев², О.А. Башкина¹, М.А. Самотруева¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Федеральный институт промышленной собственности
125993, г. Москва, Бережковская наб., 30, корп. 1

Резюме

В настоящее время интенсивно развивающимся подходом к специфической диагностике сердечно-сосудистых заболеваний является метаболомный анализ, который позволяет исследовать полные метаболомные профили и их отклонения, возникающие в результате изменения, например, экспрессии генов и РНК, активности белка или факторов окружающей среды. Анализ метаболомного профиля крови помогает в решении большого количества научных и клинических задач, одной из которых является поиск маркеров заболеваний, в частности сердечно-сосудистых. Цель исследования – на основе литературных данных изучить метаболомные маркеры, используемые для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). **Материал и методы.** Проведен анализ литературных данных по поисковым словам «сердечно-сосудистые заболевания», «метаболомика», «метаболомный профиль», «метаболомные маркеры» в компьютерных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, CyberLeninka, PatentDB, Science Direct Open Access, eLibrary. **Результаты.** Анализ литературных данных и патентного поиска подтверждает высокую значимость метаболомных маркеров в диагностике ССЗ. В патентной литературе наиболее часто встречается использование BNP/NT-proBNP в качестве метаболомного маркера ССЗ (11,27%), также часто используют С-реактивный белок (8,99%) и тропонины (8,49%). Наименьший интерес у изобретателей, как следует из анализа патентных документов приведенной выборки, вызывают P1CP (0,02%), sVCAM-1 (0,09%), стимулирующий фактор роста ST-2 (0,12%) и тромбомодулин (0,12%) в качестве метаболомных маркеров ССЗ. **Заключение.** На фоне аналитических методов метаболомика является наиболее важным диагностическим направлением. При этом следует отметить, что, комбинируя результаты анализа метаболомных исследований с другими, например геномными и протеомными, можно получить полную картину патогенеза заболеваний, оценить риск развития осложнений, а также определить результативность проводимого лечения.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, метаболомика, метаболомный профиль, метаболомные маркеры.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Жаркова З.В., e-mail: morikova21@mail.ru

Для цитирования: Астафьева О.В., Жаркова З.В., Ясенявская А.Л., Никитина И.Б., Горетова И.В., Федосеев И.В., Башкина О.А., Самотруева М.А. Обзор метаболомных маркеров, используемых для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(1):13–29. doi: 10.18699/SSMJ20220102

Overview of metabolomic markers used for diagnosing cardiovascular diseases

O.V. Astafyeva¹, Z.V. Zharkova¹, A.L. Yasenyavskaya¹, I.B. Nikitina², I.V. Goretova²,
I.V. Fedoseev², O.A. Bashkina¹, M.A. Samotrueva¹

¹ Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia
414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121

² Federal Institute of Industrial Property of Federal Service for Intellectual Property
125993, Moscow, Berezhevskaya emb., 30, bldg. 1

Abstract

At present, metabolomics is an intensively developing approach to the specific diagnosis of cardiovascular diseases. Metabolic analysis allows the study of complete metabolomic profiles and their deviations resulting from changes, for example, gene and RNA expression, protein activity, or environmental factors. Analysis of the metabolomic blood profile helps in solving a large number of scientific and clinical problems, one of which is the search for markers of diseases, in particular, cardiovascular diseases (CVD). Aim of the study was to investigate metabolomic markers used for the diagnosis of cardiovascular diseases on the basis of literature data. **Material and methods.** The literature data was analyzed for key words: cardiovascular diseases, metabolomics, metabolic profile, metabolomic markers in databases PubMed, Scopus, Web of Science, CyberLeninka, PatentDB, Science Direct Open Access, eLibrary. **Results.** Analysis of literature data and patent search confirms the high importance of metabolomic markers in the diagnosis of CVD. In the patent literature, BNP/NT-proBNP is most common used as a metabolic marker of CVD (11.27 %). The use of CRP (8.99 %) and troponin (8.49 %) is also common. PICP (0.02 %), sVCAM-1 (0.09 %), stimulating growth factor ST-2 (0.12 %) and thrombomodulin (0.12 %) as metabolic markers of CVD. **Conclusions.** Against the backdrop of analytical methods, metabolomics is the most important diagnostic area. At the same time, it should be noted that by combining the results of the analysis of metabolic studies with others, for example, genomic and proteomic, one can get a complete picture of the pathogenesis of diseases, assess the risk of complications, and also determine the effectiveness of the treatment.

Key words: cardiovascular diseases, metabolomics, metabolomic profile, metabolomic markers.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Zharkova Z.V., e-mail: morikova21@mail.ru

Citation: Astafyeva O.V., Zharkova Z.V., Yasenyavskaya A.L., Nikitina I.B., Goretova I.V., Fedoseev I.V., Bashkina O.A., Samotrujeva M.A. Overview of metabolomic markers used for diagnosing cardiovascular diseases. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):13–29. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220102

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на сегодняшний день остаются одной из ведущих причин смертности и инвалидности населения [1]. В настоящее время интенсивно развивающимся подходом к специфической диагностике ССЗ является метаболомный анализ, который позволяет исследовать полные метаболомные профили и их отклонения, возникающие в результате изменения, например, экспрессии генов и РНК, активности белка или факторов окружающей среды. Анализ метаболомного профиля крови помогает в решении большого количества научных и клинических задач. Данное направление является весьма перспективным и дает возможность поиска новых маркеров, ассоциированных с оценкой риска прогрессирования ССЗ, и своевременной и качественной диагностики [2].

В данной статье представлен обзор научной и патентной литературы в области метаболом-

ных маркеров, использующихся для диагностики ССЗ. Поиск патентной документации выполнен с использованием поисковой системы PatSearch в массивах опубликованных патентных документов патентных ведомств стран, входящих в IP-5, а также РФ, стран СНГ и международных патентных ведомств – Всемирной организации интеллектуальной собственности и Евразийского патентного ведомства. Поиск научной литературы проведен в таких базах данных, как PubMed, Scopus, Web of Science, CyberLeninka, PatentDB, Science Direct Open Access, eLibrary и др.

Метаболомные маркеры патофизиологических процессов при ССЗ условно можно разделить на несколько групп (таблица).

Несмотря на разнообразие биомаркеров, предлагаемых к использованию в диагностике ССЗ, высокая диагностическая эффективность доказана не для всех. Кроме того, не все биомаркеры доступны для широкого применения в клинической практике в связи с отсутствием имеющих реги-

Метаболомные маркеры патофизиологических процессов при ССЗ

Metabolomic markers of pathophysiological processes in CVD

| № группы | Название | Примеры / лабораторные биомаркеры ССЗ |
|----------|---|---|
| I | Маркеры функции левого желудочка и нейроэндокринной активации | Натрийуретические пептиды / натрийуретические гормоны, мозговой натрийуретический пептид (BNP, или NT-proBNP), предсердный натрийуретический пептид (ANP) Сердечные тропонины (hs-cTnT, или тропонин T; hs-cTnI, или тропонин I) Копептин Адреномедуллин Эндотелин-1 Мелатонин и др. |
| II | Воспалительные маркеры | Молекулы адгезии ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 Интерлейкин-1 α , -1 β , -4, -5, -6, -8, -10, -12, -13, -17, -18 и др. Фактор некроза опухолей (TNF- α) Хрящевой гликопротеин (YKL-40) С-реактивный белок (СРБ) Растворимый лиганд CD40 sCD40L Трансмембранный белок NOTCH1 Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15) Стимулирующий фактор роста ST-2 Интерферон-гамма (IFN γ) Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза и др. |
| III | Маркеры системы гемостаза (факторы коагуляции) | Фибринопептид А Р-селектин Тканевой активатор плазминогена (t-PA) Фибриноген Гомоцистеин Фактор Виллебранда (VWF) Эндотелин Тромбомодулин |
| IV | Предикторы нарушений липидного обмена | Общий холестерин; Липопротеины очень низкой, низкой и высокой плотности: аполипопротеин А1, аполипопротеин В и др. Триглицериды Ретинолсвязывающий белок 4-го типа Лептин Гомоцистеин |
| V | Маркеры фиброза миокарда | Галектин-3 Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ (TIMP-1, -2) PICP Матриксные металлопротеиназы (MMP-9, -3) Стимулирующий фактор роста (ST2) NT-proBNP Общий холестерин Липопротеины низкой и высокой плотности Триглицериды Коллаген IV и др. |
| VI | Маркеры некроза миокарда | Креатинфосфокиназа и ее МВ-фракция Тропонины и др. |
| VII | Маркеры эндотелиальной дисфункции | Гомоцистеин Асимметричный диметиларгинин (ADMA) Эндотелин 1–21 Молекула межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) Молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1) Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) |

страционное удостоверение на территории Российской Федерации тест-систем, позволяющих лабораториям выдавать точные и достоверные результаты в максимально короткие сроки.

Маркеры функции левого желудочка и нейроэндокринной активации

К основным биомаркерам функции левого желудочка (ЛЖ) и нейроэндокринной активации относятся натрийуретические пептиды (НУП), в частности BNP и ANP, сердечные тропонины (тропонин T и тропонин I), а также копептин, аденомедуллин, эндотелин-1, мелатонин. В кардиологической практике измерение уровня НУП и их предшественников широко используется для оценки сократительной функции сердца и диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) до проведения инструментального исследования [3]. Содержание NT-proBNP у лиц с метаболическим синдромом (МС) достоверно больше, чем у лиц без МС. Как чувствительный маркер, NT-proBNP позволяет выявлять пациентов с ранними кардиальными расстройствами, а именно с диастолической дисфункцией ЛЖ, среди пациентов, имеющих МС, с целью выбора тактики ведения данной категории пациентов и возможности профилактики развития в дальнейшем ССЗ и их осложнений [4].

Показана связь уровня НУП со степенью гипертрофии ЛЖ, что обусловлено тем, что гипертрофия миокарда является одной из основных причин развития диастолической дисфункции у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Сердечная секреция ANP и BNP усиливается во время тахикардии, ишемии миокарда и нарушения функции ЛЖ у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [5]. Однако тахикардия усиливает сердечную секрецию ANP, а не BNP, особенно когда она вызывает ишемию миокарда и диастолическую дисфункцию ЛЖ.

При проведении терапии у пациентов с ХСН со сниженной фракцией желудочкового выброса авторами отмечается достоверное уменьшение уровня предшественника BNP – NT-proBNP, который секретируется при растяжении камер сердца вследствие повышения внутрисердечного давления при недостаточно эффективном перекачивании крови [6]. Увеличение содержания NT-proBNP и NT-proANP выявлялось у пациентов с артериальной гипертензией и больных ИБС в первые сутки после восстановления синусового ритма и было обусловлено развитием пароксизма фибрилляции предсердий. Уровень предсердного НУП возрастал пропорционально увеличению размера левого предсердия. Данные маркеры

сердечной недостаточности необходимы для оценки тяжести состояния, в прогностических целях и для мониторинга проводимой терапии [7–9].

Специфическими и «идеальными» маркерами для подтверждения или исключения инфаркта миокарда (ИМ), уточнения степени поражения сердечной мышцы, выбора тактики лечения и установления рисков развития осложнений являются тропонины T и I, имеющие высокую как чувствительность, так и специфичность в отношении повреждения миокарда и выявляющие даже минимальную зону некроза. У больных, поступающих в стационар с клиникой нестабильной стенокардии без изменений электрокардиографической картины, повышенный уровень тропонина I свидетельствует о формировании «минорных» очагов некроза в миокарде. Неблагоприятный прогноз у больных с острым ИМ прямо коррелирует с содержанием тропонина I плазмы крови и наличием зубца Q на ЭКГ. Наиболее сильные ассоциации наблюдались у пациентов с концентрацией тропонинов в нормальном референсном диапазоне, у которых высокочувствительные анализы сердечных тропонинов выявляют лиц с повышенным риском сердечной недостаточности [9]. Содержание тропонинов позволяет прогнозировать коронарные события и оценить эффективность терапевтического подхода, которая снижается при терапии статинами, а изменение через 1 год связано с будущим коронарным риском независимо от снижения уровня холестерина [10]. Уровень тропонина T и I коррелирует с улучшением функции ЛЖ в течение длительного периода наблюдения. Резкое снижение концентрации тропонинов при иммуноадсорбционной терапии сопровождается индивидуальным улучшением фракции выброса ЛЖ при долгосрочном наблюдении. Таким образом, тропонины могут служить инструментом мониторинга улучшения функции ЛЖ после иммуноадсорбционного лечения при дилатационной кардиомиопатии [11].

Отрицательным прогностическим маркером ИМ, причем как для людей с сахарным диабетом 2 типа, так и без него [12], маркером острого эндогенного стресса с быстрым высвобождением [13], независимым предиктором долгосрочной смертности в избранной популяции пациентов с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) является копептин, представляющий собой C-концевую часть прогормона вазопрессина [14]. Следует отметить, что копептин, не будучи кардиоспецифическим маркером, широко используется для диагностики ИМ, так как его уровень значимо повышается в крови уже в

ранние сроки заболевания. Особого внимания заслуживает гипотеза взаимосвязи копептина с другими маркерами в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Важно отметить корреляцию между копептином и белком-1, связывающим инсулиноподобный фактор роста IGFBP-1, указывающую на острую фазу развития ИМ, а также имеющую значение для прогнозирования последствий перенесенного ОКС у пациентов с сахарным диабетом [15]. Установлено, что у пациентов с нестабильной стенокардией изменений концентрации копептина не выявлено, что свидетельствует о возможности определения его в динамике дополнительно к тропонину для более точного исключения повреждения миокарда [15]. Комбинированная оценка содержания тропонина и копептина улучшает их диагностические характеристики, особенно на начальных стадиях ССЗ, и таким образом может ускорить принятие терапевтического решения [17, 18].

Определение уровня аденомедулина, полифункционального пептида, способного ингибировать апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, а также выработку коллагена в сердечных фибробластах, активно используется в качестве биохимического маркера при различных ССЗ, в частности дисфункции ЛЖ [19].

В диагностике ССЗ важную роль играет определение уровня эндотелина-1 – мощного эндогенного вазоконстриктора, вырабатываемого в сосудистой сети. Он участвует как в развитии, так и в прогрессировании ССЗ. Выявлена отрицательная корреляционная связь между концентрацией эндотелина-1 и магния в крови в зависимости от функционального класса и перенесенного ИМ у больных стабильной стенокардией II–III функционального класса: повышение уровня эндотелина-1 и снижение концентрации магния, которое характеризуется усилением степени корреляции в зависимости от тяжести клинической формы ИБС [20].

Мелатонин (МТ) и агомелатин способны оказывать модулирующее влияние на показатели деятельности сердца и гемодинамики. МТ, действуя через М2-рецепторы, обеспечивает развитие отрицательного хронотропного и сосудорасширяющего эффектов. Агомелатин, будучи агонистом МТ1- и МТ2-мелатониновых и антагонистом 5-НТ2с-серотониновых рецепторов, не обнаруживает значимого аффинитета к другим центральным рецепторам или мембранным переносчикам моноаминов [21, 22]. МТ оказывает влияние на уровень артериального давления, контрактильность миокарда, способен

тормозить апоптоз, снижает частоту сердечных сокращений, купирует болевой синдром, ингибирует агрегацию тромбоцитов, сокращает размеры ИМ, уменьшает частоту появления и тяжесть желудочковых нарушений ритма, снижает летальность при ССЗ. Низкий уровень МТ является предиктором ремоделирования ЛЖ после перенесенного ИМ [23].

Доля маркеров данной группы от общего числа патентных документов, относящихся к маркерам ССЗ, представлена на рис. 1, а. Наибольшее число патентных документов относится к использованию BNP/NT-proBNP в качестве метаболомного маркера ССЗ (11,27 %), наименьшее – к МТ (0,14 %).

Воспалительные маркеры

Роль воспаления в патогенезе ССЗ доказана многочисленными исследованиями, в связи с чем оценка значения его маркеров особенно актуальна. Чувствительными признаками системной воспалительной реакции, особенно в острой фазе, являются СРБ, провоспалительные интерлейкины (ИЛ) на фоне повышения содержания фибриногена в крови. Рядом ученых проведен метаанализ исследований, посвященных оценке взаимосвязи ССЗ и стоматологической инфекции, в частности воспалительных заболеваний пародонта, и возможной роли пародонтита в патогенезе ишемической болезни сердца. Взаимосвязь между общесоматическими заболеваниями и состоянием органов полости рта обусловлена прежде всего нарушениями метаболизма и гемодинамики. Следует отметить, что воспалительные заболевания зубочелюстной системы все чаще рассматриваются не как изолированная патология полости рта, а как комплекс заболеваний, влияющих на весь организм в целом. При воспалительно-деструктивных изменениях в пародонте выраженные провоспалительные сдвиги в крови, например повышенный уровень СРБ и ИЛ-6, являются фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [24].

Ключевыми воспалительными цитокинами в патогенезе ИБС являются интерлейкины ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-18 [25]. У пациентов с ОКС концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-18 увеличивалась после острого события и оставалась повышенной в течение 6 месяцев. Исходный уровень ИЛ-18 достоверно связан со смертностью от ССЗ, независимо от клинических характеристик и показателей почечной/сердечной дисфункции [26]. С риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности, смертности от

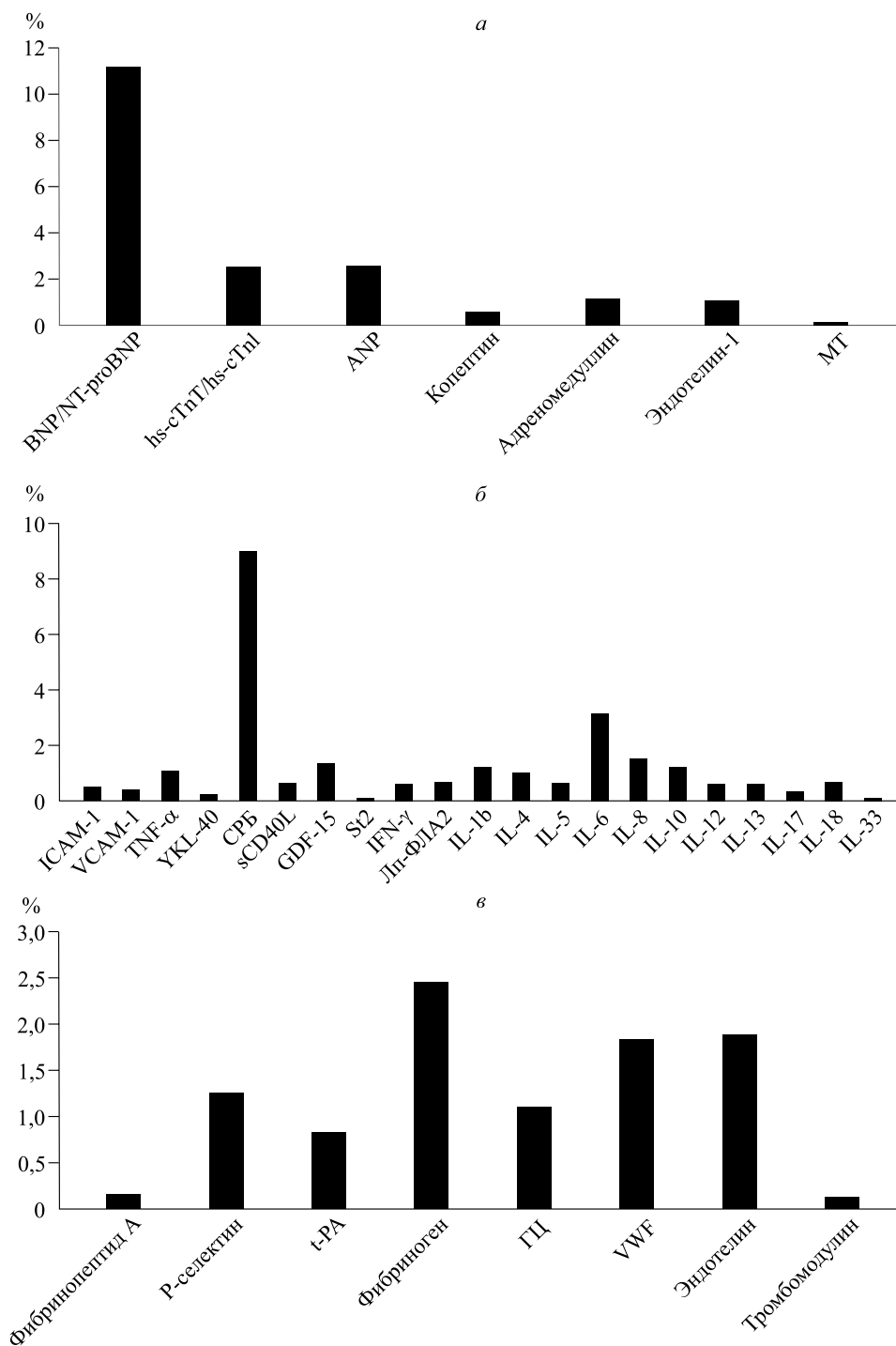


Рис. 1. Маркеры функции ЛЖ и нейроэндокринной активации (а), воспалительные маркеры (б), маркеры системы гемостаза (в)

Fig. 1. Markers of left ventricular function and neuroendocrine activation (а), inflammatory markers (б), markers of the hemostasis system (в)

рака у пациентов со стабильной ИБС напрямую связан ИЛ-6, который показал значительную положительную корреляцию с размерами аорты в каждом ее сегменте, причем зависимость увеличивалась в более дистальных областях аорты. Дисбаланс между ИЛ-18, TNF-α и ИЛ-10

приводит к разрыву атеросклеротической бляшки и рецидивирующим сердечно-сосудистым осложнениям, что делает соотношения ИЛ-18/ИЛ-10 и TNF-α/ИЛ-10 независимыми предикторами неблагоприятных событий у госпитализированных пациентов с ИБС [28–31].

Существует взаимное влияние между синтезом цитокинов и экспрессией стимулирующего фактора роста ST2, продуцируемого сердечными клетками в ответ на миокардиальный стресс. ИЛ-1, ИЛ-5, ИЛ-6, TNF- α способны увеличивать экспрессию ST2 при ССЗ. В экспериментах установлено, что ИЛ-33 играет регуляторную роль в сердечной дисфункции, в частности после перенесенного ИМ. Кроме того, сигнальный путь ИЛ-33/ST2 усиливает устойчивость атеросклеротических бляшек. Хорошо известно, что интерферон- γ , вырабатываемый Th1-лимфоцитами, может стимулировать экспрессию макрофагами MMP – энзимов, повреждающих и дестабилизирующих атеросклеротические бляшки. Показано, что в острой фазе ИМ концентрация MMP-9 преимущественно повышается в инфаркт-зависимой коронарной артерии, но не в системном кровотоке. ИЛ-33, снижая уровень интерферона- γ в сыворотке, предотвращает активацию MMP, разрушение внеклеточного матрикса и разрыв бляшек [32, 33].

Повышение концентрации циркулирующих рецепторов TNF- α , TNFR1 и TNFR2, связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов со стабильной ИБС [33]. Возрастание сывороточного уровня провоспалительного и ангиогенного гликопротеина YKL-40 сопровождается замедлением коронарного кровотока и служит прогностическим маркером острого нарушения мозгового кровообращения на фоне атеросклероза крупных артерий [29, 35].

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Лп-ФЛА2) характеризуется как ранний биомаркер и предиктор прогрессирующего течения ИБС, атеросклеротического поражения сосудов, в частности рестеноза после коронарной реваскуляризации. Основными факторами риска коронарного рестенозирования и тромбозов являются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия с дефицитом синтеза NO (основного регулятора базального тонуса сосудов) и, прежде всего, постпрандиальная гипергликемия, которая в результате эндотелиальной дисфункции (ЭД) и амплификации образования большого количества наиболее атерогенных мелких плотных окислительных и гликированных липопротеинов низкой плотности приводит к быстрому прогрессированию атеросклероза [27].

В настоящее время активно исследуется роль неспецифических маркеров воспаления, к которым относятся молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1. В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-1

плохо выявляется на покоящемся эндотелии, а VCAM-1 отсутствует). Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий [35]. Повышение содержания ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина на поверхности эндотелиальных клеток и в плазме крови связано с риском ишемической болезни сердца, атеросклероза и легочной гипертензии [36].

Важную роль в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза играет новый неспецифический биомаркер, относящийся к семейству цитокинов, – GDF-15. Повышенный сывороточный уровень GDF-15 служит фактором риска ССЗ и смертности у пациентов с почечной недостаточностью, а также смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности у здоровых лиц без ССЗ. GDF-15 – один из признаков ЭД, ухудшения эхокардиографической систолической функции ЛЖ и заболевания периферических артерий. GDF-15 защищает сердце от повреждения, он является биомаркером, отражающим воспаление и окислительный стресс, но не фактором патогенеза ССЗ. Плазменный уровень GDF-15 сильно зависит от динамического вклада несердечных тканей и отражает риск сердечной недостаточности как следствие других основных заболеваний, таких как МС [28].

Доля маркеров данной группы от общего числа патентных документов, относящихся к маркерам ССЗ, представлена на рис. 1, б. Наибольшее число патентных документов относится к применению СРБ в качестве метаболомного маркера ССЗ (8,99 %), наименьшее – к ST2 (0,12 %). При этом стоит отметить, что в использованной выборке не обнаружены документы, относящиеся к использованию ELAM-1 и трансмембранного белка (NOTCH1) в качестве метаболомных признаков ССЗ. Однако определенные мутантные варианты IL-1 α , IL-1 β и NOTCH1 используются в качестве геномных маркеров указанных заболеваний, что отражено ниже.

Маркеры системы гемостаза (факторы коагуляции)

Наибольший риск развития МС как одного из факторов развития ССЗ связан с повышением продукции t-PA, который синтезируется не только адипоцитами, но и клетками эндотелия сосудов и является одним из наиболее быстро реагирующих белков острой фазы, поддерживающих процесс хронического неспецифического воспаления [37].

В настоящее время установлено, что важную роль в диагностике состояния эндотелия играет определение содержания СРБ, фибриногена, VWF,

которое возрастает еще на доклинической стадии, таким образом, данные молекулы являются ранними маркерами ЭД. Повышение уровня VWF в плазме хорошо известно в качестве предиктора сердечно-сосудистых осложнений и факторов риска ИБС. Установлена зависимость между концентрацией VWF в крови и клиническими проявлениями ИБС, что позволяет предположить значимость ЭД в патогенезе этого заболевания. [35–38].

Согласно результатам многочисленных исследований, ряд ССЗ ассоциируется с протромботическим состоянием и повышением уровня таких показателей, как фибриноген А, комплекс «тромбин-анти тромбин III», фрагменты протромбина-1 и -2, ингибитор активатора плазминогена-1, гомоцистеин (ГЦ) и др. [38]. Установлено, что фибриноген как важный биомаркер тромбоза и воспаления напрямую связан с ССЗ, его повышенный уровень ассоциирован с утолщением интимы сосудов, а также с субклиническими проявлениями атеросклеротического поражения, что определяет будущий риск развития ишемического инсульта и артериальной гипертензии [39].

Доля маркеров данной группы от общего числа патентных документов, относящихся к маркерам ССЗ, представлена на рис. 1, в. Наибольшее число патентных документов относится к применению фибриногена в качестве метаболомного маркера ССЗ (2,45 %), наименьшее – к тромбомодулину (0,12 %).

Маркеры – предикторы нарушений липидного обмена

Для оценки риска начальных стадий атеросклеротических изменений у больных с ожирением и артериальной гипертензией могут использоваться апо липопротеины А1 и В. При определении значений их отношения (апо В/апо А1) можно с достоверной вероятностью предположить начальные признаки субклинического атеросклероза [41, 42]. Уровень апо В, ассоциированный с ранним развитием атеросклеротических изменений в сосудистой стенке, был больше у мужчин и женщин с отягощенной наследственностью по ССЗ [43].

Ю.А. Васюк и соавт. установили, что повышение концентрации ретинол-связывающего белка RBP4 ассоциировано с высоким кардиометаболическим риском и неблагоприятным прогнозом, а также с повышением артериального давления и такими компонентами МС, как увеличение индекса массы тела, содержания триглицеридов (ТГ) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности [43].

Многочисленными исследованиями доказано, что лептин (продукт гена *Ob*) может выступать в качестве фактора риска ССЗ, включая ИМ. Наблюдается заметное увеличение концентрации циркулирующего лептина и воспалительных маркеров, таких как TNF- α , у пациентов с ИМ. Также уровень лептина в сыворотке крови у субъектов с ИМ в два-три раза выше, чем у лиц групп контроля, во всех категориях независимо от массы тела (а именно, нормальный вес, избыточный вес и ожирение) [44]. Х.Ф. Махсудова и соавт. обосновали введение в протокол обследования детей и подростков с висцеральным ожирением в сочетании с артериальной гипертензией, повышенной вариабельностью артериального давления в течение суток, гиперурикемией и гиперинсулинемией, определение уровня лептина с целью своевременного формирования групп риска развития МС и ранней структурно-геометрической перестройки сердечной мышцы [44]. Также доказано, что соотношение лептин/адипонектин отражает дисфункцию адипоцитов с высоким риском развития МС [38, 47].

Доля маркеров данной группы от общего числа патентных документов, относящихся к маркерам ССЗ, представлена на рис. 2, а. Наибольшее число патентных документов относится к применению общего холестерина в качестве метаболомного маркера ССЗ (6,55 %), наименьшее – к RBP4 (0,12 %).

Маркеры фиброза миокарда

В исследованиях последних лет доказано, что увеличение экспрессии биомаркеров, отражающих состояние коллагенового матрикса сердечно-сосудистой системы, сопряжено с повышением риска прогрессирования сердечной недостаточности и смертности. Основной особенностью фиброза миокарда является нарушение регуляции синтеза коллагена. Ключевые медиаторы метаболизма коллагена, включая TGF- β , TIMP, галектин-3, остеокальцин и ST2, также клинически используются в качестве индикаторов фиброза миокарда. МикроРНК могут напрямую или через другие эффекторы регулировать синтез коллагена, а также молекулы, участвующие в развитии фиброза миокарда, помимо коллагенов [47].

Ю.В. Щукиным и соавт. выявлена достоверная положительная связь между содержанием галектина-3 и маркерами воспаления – ИЛ-6 и СРБ. Установлено, что концентрация галектина-3 коррелирует с тяжестью ХСН и тесно сопряжена с ключевыми показателями окислительного и нитрозирующего стресса и эндогенного воспаления, будучи как маркером, так и медиатором этих патогенных процессов

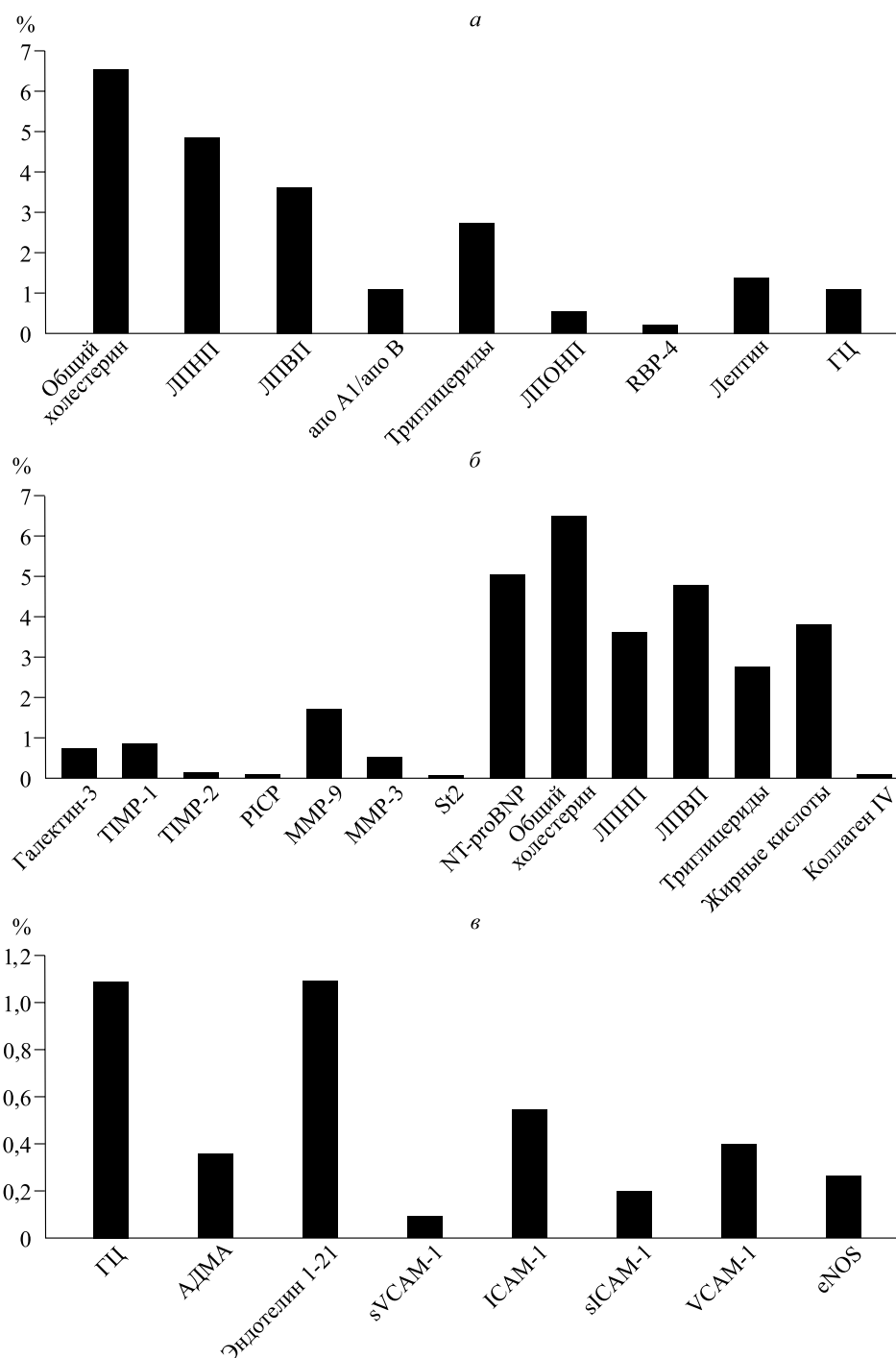


Рис. 2. Предикторы нарушений липидного обмена (а), маркеры фиброза миокарда (б) и эндотелиальной дисфункции (в). ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП – липопротеины низкой, высокой и очень низкой плотности соответственно

Fig. 2. Predictors of lipid metabolism disorders (а), myocardial fibrosis (б) and endothelial dysfunction markers (в)

[48]. Высокий уровень NT-proBNP и галектина-3 ассоциирован с клинически более тяжелой ХСН [49].

Наряду с маркерами фиброза в обмене экстрацеллюлярного матрикса важную роль играют MMP и TIMP, определяя направленность

процессов деградации коллагена. Изменения в уровне MMP-9, а также ее ингибитора TIMP-1 наблюдаются при различных патологических состояниях, ассоциированных с неспецифическим воспалением, а баланс соотношения MMP-9/TIMP-1 зависит от

этиологической причины и временной точки сердечно-сосудистого континуума. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что свободные жирные кислоты и инсулин, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов, способствуют активации MMP-9. С другой стороны, провоспалительный цитокин лептин, повышенная концентрация которого наблюдается при ожирении и сахарном диабете 2 типа, приводит к увеличению продукции MMP-9 и TIMP-1, а адипонектин, ассоциированный с антиатеросклеротическими и противовоспалительными эффектами при ожирении, снижает выработку MMP-9. Активность MMP-9 увеличивается в эпикардальной жировой ткани у пациентов с коронарным атеросклерозом [50].

Доля маркеров данной группы от общего числа патентных документов, относящихся к маркерам ССЗ, представлена на рис. 2, б. Наибольшее число патентных документов относится к применению общего холестерина в качестве метаболомного маркера ССЗ (6,55 %), наименьшее – к карбокситерминальному пропептиду проколлагена I типа (PICP) (0,02 %).

Маркеры некроза миокарда

Используемые в настоящее время маркеры некроза миокарда – сердечные тропонины и МВ-фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК) – играют ведущую роль в дифференциальной диагностике ОКС. Уменьшение или увеличение концентрации сердечного тропонина является одним из свидетельств некроза миокарда и используется для определения ИМ [51]. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и повышенным сердечно-сосудистым риском концентрация сердечного тропонина I в плазме крови является специфическим и основным индикатором будущих сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти. Авторами определено, что ингаляционная терапия не влияла на концентрацию сердечного тропонина I, что соответствовало их нейтральному влиянию на смертность и сердечно-сосудистые исходы [51]. Доля маркеров данной группы от общего числа патентных документов, относящихся к маркерам ССЗ, составляет 8,49 % для тропонинов и 3,64 % для МВ-КФК.

Маркеры эндотелиальной дисфункции

Одним из ранних предикторов развития атеросклеротического процесса является ЭД. Для больных системной склеродермией из маркеров дисфункции эндотелия наибольшее значение имели RNI, sICAM, АДМА и ГЦ, для больных системной красной волчанкой (СКВ) – АДМА

и эндотелин 1–21, для больных ревматоидным артритом (РА) – АДМА, sVCAM1 и эндотелин 1–21, а для больных анкилозирующим спондилоартритом – sICAM, sVCAM1 и ГЦ [53].

В качестве одной из причин быстро прогрессирующей формы атеросклеротических изменений обсуждается дисфункция эндотелия. ЭД имеет системный характер и в большинстве случаев затрагивает несколько органов-мишеней, что приводит к развитию сочетанной сосудистой патологии. Одним из наиболее значимых факторов, способствующих поражению сосудов, является хроническая гипергликемия, которая, в свою очередь, активирует протеинкиназу С с последующим увеличением выработки сосудосуживающих простагландинов, эндотелина-1 и ангиотензинпревращающего фермента. Кроме этого гипергликемия оказывает токсическое действие на эндотелиальные клетки сосудов, что приводит к уменьшению эндотелийзависимого расслабления сосудов, увеличению вазоконстрикции, ремоделированию сосудов и развитию атеросклероза [35].

В настоящее время гипергомоцистеинемия рассматривается в качестве одного из важнейших модифицируемых факторов риска развития ССЗ [54]. У больных системной склеродермией и анкилозирующим спондилоартритом уровень ГЦ существенно превышал таковой у пациентов с ревматоидным артритом. Также у людей с атеросклерозом выявлено увеличение содержания ГЦ в сравнении с больными системной красной волчанкой [53]. ГЦ в больших концентрациях проявляет цитотоксический эффект, повреждает стенки сосудов, делая их поверхность рыхлой. На поврежденную поверхность осаждаются холестерин и кальций, образуя атеросклеротическую бляшку. Это позволяет определить роль ГЦ как независимого фактора риска развития атеросклероза и артериальной гипертензии [55].

ICAM-1 представляет собой адгезивный белок, участвующий в воспалительных реакциях и ЭД. Экспрессия ICAM-1 повышается в цереброваскулярной ткани, пораженной инсультом. Измерение содержания неинвазивно полученной растворимой ICAM-1 (sICAM-1) надежно отражает внутримиекардиальную экспрессию ICAM-1 и, следовательно, может служить неинвазивным маркером воспалительной активности при дилатационной кардиомиопатии [56].

Доля маркеров данной группы от общего числа патентных документов, относящихся к маркерам ССЗ, представлена на рис. 2, в. Наибольшее число патентных документов относится к применению ГЦ и эндотелина-1 в качестве метаболомного

маркера ССЗ (6,55 %), наименьшее – к растворимой VCAM-1 (sVCAM-1) (0,09 %).

Заключение

Метаболические исследования позволяют решить научные и клинические задачи различного направления, одним из которых является поиск маркеров заболеваний. Анализ литературных данных и патентного поиска подтверждает высокую значимость метаболомных маркеров в диагностике ССЗ. Исходя из приведенных данных, можно сделать вывод о том, что в патентной литературе наиболее часто встречается использование BNP/NT-proBNP в качестве метаболомного маркера ССЗ (11,27 %). Также имеют широкое применение СРБ (8,99 %) и тропонины (8,49 %). Наименьший интерес у изобретателей, как следует из анализа патентных документов приведенной выборки, вызывают P1CP (0,02 %), sVCAM-1 (0,09 %), ST2 (0,12 %) и тромбомодулин (0,12 %) в качестве метаболомных маркеров ССЗ. На фоне аналитических методов метаболомика является наиболее важным диагностическим направлением. При этом следует отметить, что, комбинируя результаты анализа метаболомных исследований с другими, например геномными и протеомными, можно получить полную картину патогенеза заболеваний, оценить риск развития осложнений, а также определить результативность проводимого лечения.

Список литературы

1. Чаулин А.М. Некоторые современные биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. *The Scientific Heritage*. 2020;(49):61–63. doi: 10.18411/lj-09-2020-21
2. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Кожевникова М.В., Коробкова Е.О., Ильгисонинс И.С., Каплунова В.Ю., Шакарьянц Г.А., Апполонова С.А., Кухаренко А.В., Ларцова Е.В., Месонжик Н.В. Метаболомное профилирование больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*. 2018;58(9):59–62. doi: 10.18087/cardio.2018.9.10172
3. Чаулин А.М. Биомаркеры для стратификации риска и выявления опасных для жизни сердечно-сосудистых заболеваний. *Оригин. исслед.* 2020;10(9):88–95.
4. Либис Р.А., Исаева Е.Н., Вдовенко Л.Г., Басырова И.Р. Мозговой натрийуретический пропептид как маркер поражения сердца у лиц с метаболомным синдромом. *Рос. кардиол. ж.* 2015;(4):84–88. doi: 10.15829/1560-4071-2015-4-84-88
5. Пашенко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., Терентьев В.П., Коломацкая О.Е. Расчет порогового

уровня и оценка динамики натрийуретического пептида для оптимизации ведения коморбидных пациентов с тиреотоксикозом и сердечной недостаточностью. *Мед. вестн. Юга России*. 2018;9(4):73–80. doi: 10.21886/2219-8075-2018-9-4-73-80

6. Cao Z., Jia Y., Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(8):1820. doi: 10.3390/ijms20081820

7. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Mohammedi L. Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Клин. мед.* 2017;95(7):613–617. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-7-613-617

8. Козлов И.А., Буржунова М.Г., Чумаков М.В., Тимербаев В.Х. Периоперационная динамика и клиническая значимость содержания натрийуретического пептида В-типа в крови кардиохирургических больных. *Общ. реаниматол.* 2012;8(4):133. doi: 10.15360/1813-9779-2012-4-133

9. Zile M.R., Claggett B.L., Prescott M.F., McMurray J.J.V., Packer M., Rouleau J.L., Swedberg K., Desai A.S., Gong J., Shi V.C., Solomon S.D. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68(22):735–1097. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.931

10. Stelzle D., Shah A.S.V., Anand A., Strachan F.E., Chapman A.R., Denvir M.A., Mills N. L., McAllister D.A. High-sensitivity cardiac troponin I and risk of heart failure in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes*. 2018;4(1):36–42. doi: 10.1093/ehjqcc-o/qcx022

11. Ford I., Shah A., Zhang R., McAllister D.A., Strachan F.E., Caslake M., Newby D.E., Packard C.J., Mills N.L. High-sensitivity cardiac troponin, statin therapy, and risk of coronary heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68:2719–2728. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.020

12. Weinmann K., Werner J., Koenig W., Rottbauer W., Walcher D., Kebler M. Use of cardiac biomarkers for monitoring improvement of left ventricular function by immunoabsorption treatment in dilated cardiomyopathy. *Biomolecules*. 2019;9(11):654. doi: 10.3390/biom9110654

13. Smáradóttir M.I., Catrinav S.B., Brismar K., Norhammar A., Gyberg V., Mellbin L.G. Copeptin and insulin-like growth factor binding protein-1 during follow-up after an acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: A report from the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction 2 cohort. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2019;16(1):22–27. doi: 10.1177/1479164118804451

14. Morawiec B., Kawecki D. Copeptin: a new marker in cardiology. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2013;14(1):19–25. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283590d59
15. Morawiec B., Kawecki D., Przywara-Chowaniec B., Opara M., Muzyk P., Ho L., Tat L.C., Gabrysiak A., Muller O., Nowalany-Kozielska E. Copeptin as a prognostic marker in acute chest pain and suspected acute coronary syndrome. *Dis. Markers*. 2018;46:1–8. doi: 10.1155/2018/6597387
16. Сукманова И.А., Танана О.С., Пономаренко И.В., Косоухов А.П. Копептин и биомаркеры воспаления у пациентов с разными вариантами острого коронарного синдрома. *Комплек. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2017;6(4):44–49. doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-44-49
17. Maisel A., Mueller C., Neath S.X., Christenson R.H., Morgenthaler N.G., McCord J., Nowak R.M., Vilke G., Daniels L.B., Hollander J.E., ... Peacock W.F. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(2):150–160. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.011
18. Meune C., Zuily S., Wahbi K., Claessens Y.-E., Weber S., Chenevier-Gobeaux C. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2011;104(1):4–10. doi: 10.1016/j.acvd.2010.11.002
19. Nishikimi T., Nakao K., Kangawa K. Adrenomedullin in heart failure: molecular mechanism and therapeutic implication. *Current Hypertension Reviews*. 2011;7(4):273–283. doi: 10.2174/157340211799304752
20. Абдулаев Р.Ф., Бахшалиев А.Б., Кулиева А.Д., Гусейнзаде Р.Р. Оценка зависимости концентрации эндотелина-1 и магния в крови от степени тяжести ишемической болезни сердца. *Казан. мед. ж.* 2016;97(4):492–496. doi: 10.17750/КМЖ2016-492
21. Беляков В.И., Кучин С.С., Чернышов В.Н., Антипов Е.В. Сравнительное влияние мелатонина и агониста мелатонина на параметры кровообращения. *Вестн. мед. ин-та «РЕАВИЗ»*. 2017;6:213–218.
22. Медведев В.Э., Коровякова Э.А., Фролова В.И., Гушанская Е.В. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика* 2019;11(1):131–140. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140
23. Михайлова З.Д., Шаленкова М.А. Роль мелатонина у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2017;2(13):39–44. doi: 10.24411/2309-1908-2017-00024
24. Копецкий И.С., Побожьева Л.В., Шевелюк Ю.В. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматических заболеваний. *Лечеб. дело*. 2019;2:7–12. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12106
25. Martínez G.J., Robertson S., Barraclough J., Xia Q., Mallat Z., Bursill C., Celermajer D.S., Patel S. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(8):4:e002128. doi: 10.1161/JAHA.115.002128
26. Åkerblom A., James S.K., Lalic T.G., Becker R., Cannon C., Steg P., Himmelmann A., Katus H., Storey R., Wallentin L., Weaver W., Siegbahn A., PLATO Investigators. Interleukin-18 in patients with acute coronary syndromes. *Clin. Cardiol.* 2019;2(12):202–209. doi: 10.1002/clc.23274
27. Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Андриянова А.В., Суслова Т.Е., Насанова О.Н., Калюжин В.В. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза а2 в стратификации сердечно-сосудистого риска после коронарного стентирования у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: какой порог решающего правила выбрать? *Бюл. сиб. мед.* 2015;14(2):47–54. doi: 10.20538/1682-0363-2015-2-47-54
28. Щербак С.Г., Лисовец Д.Г., Сарана А.М., Камилова Т.А., Глотов О.С., Анисенкова А.Ю., Апалько С.В., Уразов С.П. Биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. *Физ. и реабилитац. мед.* 2019;1(2):60–76. doi: 10.36425/2658-6843-19190
29. Held C., White H.D., Stewart R.A.H., Budaj A., Cannon C., Hochman J., Koenig W., Siegbahn A., Steg P.G., Soffer J., ... STABILITY Investigators. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and C-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: Experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6(10):e005077. doi: 10.1161/JAHA.116.005077
30. Fujita D., Preiss L., Aizawa K., Asch F., Eagle K., Suzuki T., GenTAC registry investigators. Circulating interleukin-6 (IL-6) levels are associated with aortic dimensions in genetic aortic conditions. *PLoS ONE*. 2019;14(3):e0214084. doi: 10.1371/journal.pone.0214084
31. Дылева Ю.А., Груздева О.В., Учасова Е.Г., Кузьмина А.А., Каретникова В.Н. Стимулирующий фактор роста ST2 в кардиологии: настоящее и перспективы. *Лечащий врач*. 2017;11:65–65.
32. Барбараш О.Л., Груздева О.В., Печерина Т.Б., Акбашева О.Е., Бородкина Д.А., Кашталап В.В., Каретникова В.Н., Коков А.Н., Брель Н.К., Дылева Ю.А., ... Кузьмина А.А. Предикторы развития кардиофиброза и кахексии эпикардиальной жировой ткани в отдаленном периоде инфаркта миокарда. *Рос. кардиол. ж.* 2020;25(2):3474. doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3474
33. Carlsson A.C., Ruge T., Kjollet E., Hilden J., Kolmos H., Sajadieh A., Kastrup J., Jensen G., Lars-

- son A., Nowak C., ... Årnlöv J. 10-Year associations between tumor necrosis factor receptors 1 and 2 and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: A CLARICOR (effect of clarithromycin on mortality and morbidity in patients with ischemic heart disease) trial substudy. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(9):e008299. doi: 10.1161/JAHA.117.008299
34. Chen X.L., Li Q., Huang W.S., Lin Y.-S., Xue J., Wang B., Jin K.-L., Shao B. Serum YKL-40, a prognostic marker in patients with large-artery atherosclerotic stroke. *Acta Neurol. Scand.* 2017;136(2):97–102. doi: 10.1111/ane.12688
35. Грачева С.А., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом. *Сах. диабет.* 2012;15(1):49–55. doi: 10.14341/2072-0351-5979
36. Topchieva L.V., Korneva V.A., Kurbatova I.V. The relationship of the carriership of allelic variations in rs2228145 (A > C) of the IL6R gene with the levels of VCAM1 and ICAM1 gene transcripts in patients with essential hypertension. *Vavilovskii Zhurnal Genet Seleksii.* 2020;24(1):96–101. doi: 10.18699/VJ20.600
37. Бобко О.В., Тихомирова О.В., Зыбина Н.Н., Фролова М.Ю. Маркеры десинхроноза в оценке риска развития метаболического синдрома. *Мед. алфавит.* 2019;1(4):21–26. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-4(379)-21-26
38. Жолбаева А.З., Табина А.Е., Голухова Е.З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера. *Креатив. кардиол.* 2015;2:40–53. doi: 10.15275/kreativcard.2015.02.04
39. Дунаевская С.С., Винник Ю.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания. *Бюл. сиб. мед.* 2017;16(1):108–118. doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-108-118
40. Устюжанина М.А., Ковтун О.П., Царькова С.А. Аполипопротеины В и А1 в педиатрической практике как маркеры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Урал. мед. ж.* 2017;5:74–78.
41. Wang W., Blackett P., Khan S., Lee E. Apolipoproteins A-I, B, and C-III and obesity in young adult cherokee. *J. Lipids.* 2017;8236325. doi: 10.1155/2017/8236325
42. Александров А.А., Леонтьева И.В., Розанов В.Б., Исайкина О.Ю., Котова М.Б. Влияние отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям на уровни и исходы факторов риска у детей: результаты 32-летнего проспективного наблюдения. *Профилактик. мед.* 2019;22(3):37–43. doi: 10.17116/profimed20192203137
43. Васюк Ю.А., Садулаева И.А., Ющук Е.Н., Трофименко О.С., Иванова С.В. Ретинол-связывающий белок как маркер сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Рос. кардиол. ж.* 2018;4(156):14–18. doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-14-18
44. Nalini D., Karthick R., Shirin V., Manohar G., Malathi R. Role of the adipocyte hormone leptin in cardiovascular diseases – a study from Chennai based Population. *Thromb. J.* 2015;13(12):1–7. doi: 10.1186/s12959-015-0042-4
45. Махсудова Х.Ф., Султанова Ф.Х. Факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы у детей с ожирением. *Re-health Journal.* 2020;3-2(7):43–47. doi: 10.24411/2181-0443/2020-10120
46. Albarracín M.L.G., Torres A.Y.F. Adiponectin and leptin adipocytokines in metabolic syndrome: what is its importance? *Dubai Diabetes and Endocrinology Journal.* 2020;26:93–102. doi: 10.1159/000510521
47. An Z., Yang G., Zheng H., Nie W., Liu G. Biomarkers in patients with myocardial fibrosis. *Open Life Sciences.* 2017;12(1):337–344. doi: 10.1515/biol-2017-0039
48. Щукин Ю.В., Березин И.И., Медведева Е.А., Селезнев Е.И., Дьячков В.А., Слатова Л.Н. О значении галектина-3 как маркера и медиатора эндогенного воспаления и окислительно-нитрозирующего стресса у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. ж.* 2013;2(100):45–49. doi: 10.15829/1560-4071-2013-2-45-49
49. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Арх. внутр. мед.* 2018;8(5):333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
50. Лебедев Д.А., Лясникова Е.А., Васильева А.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа. *Рос. кардиол. ж.* 2020;25(10):70–78. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3967
51. Shah A.S.V., Anand A., Strachan F.E., Ferry A., Lee K., Chapman A., Sandeman D., Stables C., Adamson P., Andrews J., ... High-STEACS Investigators. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *The Lancet.* 2018;392(10151):919–928. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31923-8
52. Adamson P.D., Anderson J.A., Brook R.D., Calverley P., Celli B., Cowans N., Crim C., Dixon I., Martinez F., Newby D., Vestbo J., Yates J., Mills N. Cardiac troponin i and cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(10):1126–1137. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.051

53. Маслянский А.Л., Зваргау Н.Э., Колесова Е.П., Безкишкий Э.Н., Шевчук И.А., Васильева Е.Ю., Мазуров В.И., Конради А.О. Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями. *Артериал. гипертензия*. 2015;21(2):168–180. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-2-168-180

54. Дубченко Е.А., Иванов А.В., Бойко А.Н., Спирина Н.Н., Гусев Е.И., Кубатиев А.А. Гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция при сосудистых и аутоиммунных заболеваниях головного мозга. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2019;119(11):133–138. doi: 10.17116/jnevro2019119111133

55. Агранович Н.В., Анопченко А.С., Пилипович Л.А., Алботова Л.В., Мацукатова В.С. Динамика профиля биохимических маркеров артериальной гипертензии у пожилых пациентов при воздействии физической нагрузки. *Вопр. курорт., физиотерапии и лечеб. физ. культуры*. 2019;1:4–10. doi: 10.17116/kurort2019960114

56. Noutsias M., Hohmann C., Pauschinger M., Schwimmbeck P., Ostermann K., Rode U., Yacoub M.H., Kühl U., Schultheiss H. sICAM-1 correlates with myocardial ICAM-1 expression in dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2003;91(2-3):153–161. doi: 10.1016/S0167-5273(03)00033-0

References

1. Chaulin A.M. Some modern biomarkers of cardiovascular disease. *The Scientific Heritag*. 2020;(49):61–63. [In Russian]. doi: 10.18411/lj-09-2020-21

2. Belenkov Ju.N., Privalova E.V., Kozhevnikova M.V., Korobkova E.O., Il'gisonins I.S., Kaplunova V.Ju., Shakar'janc G.A., Appolonova S.A., Kuharenko A.V., Larcova E.V., Mesonzhik N.V. Metabolic profiling of patients with cardiovascular diseases. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018;58(9):59–62. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2018.9.10172

3. Chaulin A.M. Biomarkers for risk stratification and identification of life-threatening cardiovascular diseases. *Original'nyye issledovaniya = Original Research*. 2020;10(9):88–95. [In Russian].

4. Libis R.A., Isaeva E.N., Vdovenko L.G., Basyrova I.R. Brain sodium uretic propeptide as a marker of heart damage in persons with metabolic syndrome. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2015;(4):84–88. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-4-84-88

5. Pashhenko E.V., Chesnikova A.I., Kudinov V.I., Terent'ev V.P., Kolomackaja O.E. Calculation of the threshold level and assessment of the dynamics of natriuretic peptide to optimize the management of comorbid patients with thyrotoxicosis and heart failure. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(4):73–80. [In Russian]. doi: 10.21886/2219-8075-2018-9-4-73-80

6. Cao Z., Jia Y., Zhu B. BNP and NT-proBNP as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(8):1820. doi: 10.3390/ijms20081820

7. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Mohammadi L. Predictors of atrial fibrillation progression in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2017;95(7):613–617. [In Russian]. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-7-613-617

8. Kozlov I.A., Burzhunova M.G., Chumakov M.V., Timerbaev V.H. Perioperative dynamics and clinical significance of the content of B-type natriuretic peptide in the blood of cardiac surgery patients. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2012;8(4):133. [In Russian]. doi: 10.15360/1813-9779-2012-4-133

9. Zile M.R., Claggett B.L., Prescott M.F., McMurray J.J.V., Packer M., Rouleau J.L., Swedberg K., Desai A.S., Gong J., Shi V.C., Solomon S.D. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68(22):735–1097. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.931

10. Stelzle D., Shah A.S.V., Anand A., Strachan F.E., Chapman A.R., Denvir M.A., Mills N. L., McAllister D.A. High-sensitivity cardiac troponin I and risk of heart failure in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes*. 2018;4(1):36–42. doi: 10.1093/ehjcco/qcx022

11. Ford I., Shah A., Zhang R., McAllister D.A., Strachan F.E., Caslake M., Newby D.E., Packard C.J., Mills N.L. High-sensitivity cardiac troponin, statin therapy, and risk of coronary heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68:2719–2728. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.020

12. Weinmann K., Werner J., Koenig W., Rottbauer W., Walcher D., Keblner M. Use of cardiac biomarkers for monitoring improvement of left ventricular function by immunoadsorption treatment in dilated cardiomyopathy. *Biomolecules*. 2019;9(11):654. doi: 10.3390/biom9110654

13. Smáradóttir M.I., Catrinav S.B., Brismar K., Norhammar A., Gyberg V., Mellbin L.G. Copeptin and insulin-like growth factor binding protein-1 during follow-up after an acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: A report from the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction 2 cohort. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2019;16(1):22–27. doi: 10.1177/1479164118804451

14. Morawiec B., Kawecki D. Copeptin: a new marker in cardiology. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2013;14(1):19–25. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283590d59

15. Morawiec B., Kawecki D., Przywara-Chowaniec B., Opara M., Muzyk P., Ho L., Tat L.C., Gabrysiak A., Muller O., Nowalany-Kozielska E. Copeptin as a prognostic marker in acute chest pain and suspected

- acute coronary syndrome. *Dis. Markers*. 2018;46:1–8. doi: 10.1155/2018/6597387
16. Sukmanova I.A., Tanana O.S., Ponomarenko I.V., Kosouhov A.P. Copeptin and biomarkers of inflammation in patients with different types of acute coronary syndrome. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolovaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(4):44–49. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-44-49
17. Maisel A., Mueller C., Neath S.X., Christenson R.H., Morgenthaler N.G., McCord J., Nowak R.M., Vilke G., Daniels L.B., Hollander J.E., ... Peacock W.F. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(2):150–160. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.011
18. Meune C., Zuily S., Wahbi K., Claesens Y.-E., Weber S., Chenevier-Gobeaux C. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2011;104(1):4–10. doi: 10.1016/j.acvd.2010.11.002
19. Nishikimi T., Nakao K., Kangawa K. Adrenomedullin in heart failure: molecular mechanism and therapeutic implication. *Current Hypertension Reviews*. 2011;7(4):273–283. doi: 10.2174/157340211799304752
20. Abdulaev R.F., Bahshaliev A.B., Kulieva A.D., Huseynzade R.R. Assessment of the dependence of the concentration of endothelin-1 and magnesium in the blood on the severity of coronary heart disease. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2016;97(4):492–496. [In Russian]. doi: 10.17750/KMJ2016-492
21. Beljakov V.I., Kuchin S.S., Chernyshov V.N., Antipov E.V. Comparative effects of melatonin and agomelatine on blood circulation parameters. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'ye = Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Physician and Health*. 2017;6:213–218. [In Russian].
22. Medvedev V.Je., Korovjakova Je.A., Frolova V.I., Gushanskaya E.V. Antidepressant therapy in patients with cardiovascular diseases. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):131–140. [In Russian]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140
23. Mihajlova Z.D., Shalenkova M.A. The role of melatonin in patients with acute coronary syndrome. *Kardiologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie = Cardiology: News. Opinions. Education*. 2017;2(13):39–44. [In Russian]. doi: 10.24411/2309-1908-2017-00024
24. Kopeckij I.S., Pobož'eva L.V., Sheveljuk Ju.V. Interrelation of inflammatory periodontal diseases and general somatic diseases. *Lechebnoye delo = Medical Care*. 2019;2:7–12. [In Russian]. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12106
25. Martínez G.J., Robertson S., Barraclough J., Xia Q., Mallat Z., Bursill C., Celermajer D.S., Patel S. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(8):4:e002128. doi: 10.1161/JAHA.115.002128
26. Åkerblom A., James S.K., Lakić T.G., Becker R., Cannon C., Steg P., Himmelmann A., Katus H., Storey R., Wallentin L., Weaver W., Siegbahn A., PLATO Investigators. Interleukin-18 in patients with acute coronary syndromes. *Clin. Cardiol.* 2019;2(12):1202–1209. doi: 10.1002/clc.23274
27. Tepljakov A.T., Kuznecova A.V., Protopenova N.V., Andriyanova A.V., Suslova T.E., Nasanova O.N., Kalyuzhin V.V. Lipoprotein-associated phospholipase a2 in cardiovascular risk stratification after coronary stenting in patients with type 2 diabetes mellitus: which decision rule threshold to choose? *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2015;14(2):47–54. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2015-2-47-54
28. Shherbak S.G., Lisovec D.G., Sarana A.M., Kamilova T.A., Glotov O.S., Anisenkova A.Ju., Apal'ko S.V., Urazov S.P. Biomarkers of cardiovascular disease. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina = Physical and Rehabilitation Medicine*. 2019;1(2):60–76. [In Russian]. doi: 10.36425/2658-6843-19190
29. Held C., White H.D., Stewart R.A.H., Budaj A., Cannon C., Hochman J., Koenig W., Siegbahn A., Steg P.G., Soffer J., ... STABILITY Investigators. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and C-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: Experiences from the STABILITY (Stabilization of atherosclerotic plaque by initiation of darapladib therapy) trial. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017;6(10):e005077. doi: 10.1161/JAHA.116.005077
30. Fujita D., Preiss L., Aizawa K. Circulating interleukin-6 (IL-6) levels are associated with aortic dimensions in genetic aortic conditions. *PLoS ONE*. 2019;14(3):e0214084. doi: 10.1371/journal.pone.0214084
31. Dyleva Ju.A., Gruzdeva O.V., Uchasova E.G., Kuzmina A.A., Karetnikova V.N. Stimulating growth factor ST2 in cardiology: present and prospects. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2017;11:65–65. [In Russian].
32. Barbarash O.L., Gruzdeva O.V., Pecherina T.B., Akbasheva O.E., Borodkina D.A., Kashtalov V.V., Karetnikova V.N., Kokov A.N., Brel N. K., Dyleva Yu.A., ... Kuzmina A.A. Predictors of the development of cardiofibrosis and cachexia of epicardial adipose tissue in the late period of myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3474. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3474

33. Carlsson A.C., Ruge T., Kjoller E., Hilden J., Kolmos H., Sajadieh A., Kastrup J., Jensen G., Larsson A., Nowak C., ... Årnlöv J. 10-year associations between tumor necrosis factor receptors 1 and 2 and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: A CLARICOR (effect of clarithromycin on mortality and morbidity in patients with ischemic heart disease) trial substudy. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7(9):e008299. doi: 10.1161/JAHA.117.008299
34. Chen X.L., Li Q., Huang W.S., Lin Y.-S., Xue J., Wang B., Jin K.-L., Shao B. Serum YKL-40, a prognostic marker in patients with large-artery atherosclerotic stroke. *Acta Neurol. Scand.* 2017;136(2):97–102. doi: 10.1111/ane.12688
35. Gracheva S.A., Klefortova I.I., Shamhalova M.Sh. Prevalence of combined atherosclerotic vascular lesions in patients with diabetes mellitus. *Saharnyy diabet = Diabetes.* 2012;15(1):49–55. [In Russian]. doi: 10.14341/2072-0351-5979
36. Topchieva L.V., Korneva V.A., Kurbatova I.V. The relationship of the carriership of allelic variations in rs2228145 (A > C) of the IL6R gene with the levels of VCAM1 and ICAM1 gene transcripts in patients with essential hypertension. *Vavilovskii Zhurnal Genet Seleksii.* 2020;24(1):96–101. doi: 10.18699/VJ20.600
37. Bobko O.V., Tihomirova O.V., Zybina N.N., Frolova M.Yu. Desynchronosis markers in risk assessment of metabolic syndrome development. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2019;1(4):21–26. [In Russian]. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-4(379)-21-26
38. Zholbaeva A.Z., Tabina A.E., Goluhova E.Z. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: in search of the “ideal” marker. *Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology.* 2015;2:40–53. [In Russian]. doi: 10.15275/kreatkard.2015.02.04
39. Dunaevskaja S.S., Vinnik Ju.S. The development of endothelial dysfunction in obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower extremities and markers for predicting the course of the disease. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2017;16(1):108–118. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-108-118
40. Ustjuzhanina M.A., Kovtun O.P., Car'kova S.A. Apolipoproteins B and A1 in pediatric practice as markers of the risk of developing cardiovascular diseases. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal.* 2017;5:74–78. [In Russian].
41. Wang W., Blackett P., Khan S., Lee E. Apolipoproteins A-I, B, and C-III and obesity in young adult cherokee. *J. Lipids.* 2017:8236325. doi: 10.1155/2017/8236325
42. Aleksandrov A.A., Leont'eva I.V., Rozanov V.B., Isaikina O.Yu., Kotova M.B. The effect of burdened heredity for cardiovascular diseases on the levels and outcomes of risk factors in children: results of a 32-year prospective follow-up. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2019;22(3):37–43. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed20192203137
43. Vasjuk Ju.A., Sadulaeva I.A., Jushhuk E.N., Trofimenko O.S., Ivanova S.V. Retinol-binding protein as a marker of cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and obesity. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2018;4(156):14–18. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-14-18
44. Nalini D., Karthick R., Shirin V., Manohar G., Malathi R. Role of the adipocyte hormone leptin in cardiovascular diseases – a study from Chennai based Population. *Thromb. J.* 2015;13(12):1–7. doi: 10.1186/s12959-015-0042-4
45. Mahsudova H.F., Sultanova F.H. Risk factors for cardiovascular disease in obese children. *Rehealth Journal.* 2020;3-2(7):43–47. [In Russian]. doi: 10.24411/2181-0443/2020-10120
46. Albarracín M.L.G., Torres A.Y.F. Adiponectin and leptin adipocytokines in metabolic syndrome: what is its importance? *Dubai Diabetes and Endocrinology Journal.* 2020;26:93–102. doi: 10.1159/000510521
47. An Z., Yang G., Zheng H., Nie W., Liu G. Biomarkers in patients with myocardial fibrosis. *Open Life Sciences.* 2017;12(1):337–344. doi: 10.1515/biol-2017-0039
48. Shhukin Ju.V., Berezin I.I., Medvedeva E.A., Seleznev E.I., Dyachkov V.A., Slatova L.N. On the value of galectin-3 as a marker and mediator of endogenous inflammation and oxidative-nitrosylating stress in patients with chronic heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2013;2(100):45–49. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2013-2-45-49
49. Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T., Zhanov I.V., Nikitin I.G. Clinical significance of the determination of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Arkhiv vnutrney meditsiny = Archive of Internal Medicine.* 2018;8(5):333–345. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
50. Lebedev D.A., Ljasnikova E.A., Vasil'eva A.A., Vasilyeva E.Yu., Babenko A.Yu., Shlyakhto E.V. Molecular biomarker profile of chronic heart failure with intermediate and preserved left ventricular ejection fraction in the setting of type 2 diabetes mellitus. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):70–78. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3967
51. Shah A.S.V., Anand A., Strachan F.E., Ferry A., Lee K., Chapman A., Sandeman D., Stables C., Adamson P., Andrews J., ... High-STEACS Investigators. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *The Lancet.* 2018;392(10151):919–928. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31923-8
52. Adamson P.D., Anderson J.A., Brook R.D., Calverley P., Celli B., Cowans N., Crim C., Dixon I.,

- Martinez F., Newby D., Vestbo J., Yates J., Mills N. Cardiac troponin i and cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(10):1126–1137. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.051
53. Masljanskij A.L., Zvartau N.Je., Kolesova E.P., Bezkishkiy E.N., Shevchuk I.A., Vasilieva E.Yu., Mazurov V.I., Konradi A.O. Assessment of the functional state of the endothelium in patients with rheumatological diseases. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2015;21(2):168–180. [In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-2-168-180
54. Dubchenko E.A., Ivanov A.V., Bojko A.N., Spirina N.N., Gusev E.I., Kubatiev A.A. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in patients with cerebral vascular and autoimmune diseases. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(11):133-138. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro2019119111133
55. Agranovich N.V., Anopchenko A.S., Pilipovich L.A., Albotova L.V., Macukatova V.S. Dynamics of the profile of biochemical markers of arterial hypertension in elderly patients under the influence of physical activity. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy.* 2019;1:4–10. [In Russian]. doi: 10.17116/kurort2019960114
56. Noutsias M., Hohmann C., Pauschinger M., Schwimmbeck P., Ostermann K., Rode U., Yacoub M.H., Kühl U., Schultheiss H. sICAM-1 correlates with myocardial ICAM-1 expression in dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2003;91(2-3):153–161. doi: 10.1016/S0167-5273(03)00033-0

Сведения об авторах:

Оксана Витальевна Астафьева, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0187-3984, e-mail: astra39@list.ru
Зинаида Владимировна Жаркова, ORCID: 0000-0003-0852-8574, e-mail: morikova21@mail.ru
Анна Леонидовна Ясенявская, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru
Ирина Борисовна Никитина, e-mail: inikitina@rupto.ru
Ирина Вячеславовна Горетова, ORCID: 0000-0001-9783-0833, e-mail: otd1334@rupto.ru
Игорь Вячеславович Федосеев, e-mail: otd1013@rupto.ru
Ольга Александровна Башкина, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru
Марина Александровна Самотруева, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Information about the authors:

Oxana V. Astafyeva, candidate of biological science, ORCID: 0000-0002-0187-3984, e-mail: astra39@list.ru
Zinaida V. Zharkova, ORCID: 0000-0003-0852-8574, e-mail: morikova21@mail.ru
Anna L. Yasenyavskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru
Irina B. Nikitina, e-mail: inikitina@rupto.ru
Irina V. Goretova, ORCID: 0000-0001-9783-0833, e-mail: otd1334@rupto.ru
Igor V. Fedoseev, e-mail: otd1013@rupto.ru
Olga A. Bashkina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru
Marina A. Samotrueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Поступила в редакцию 22.10.2021

После доработки 07.12.2021

Принята к публикации 27.12.2021

Received 22.10.2021

Revision received 07.12.2021

Accepted 12.2021

Обзор литературы / Review article

Оценка качества жизни гинекологических пациенток

М.А. Киёк¹, Г.В. Долгов²¹ ООО Медицинский центр «XXI век»

194044, г. Санкт-Петербург, просп. Большой Сампсониевский, 45

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
Минздрава России

195067, г. Санкт-Петербург, просп. Пискаревский, 47

Резюме

Исследования качества жизни (КЖ) в практике здравоохранения имеют большое значение в различных областях медицины. Оценка КЖ проводится не только для анализа статистических данных, но и с целью усовершенствования и оптимизации деятельности медицинской организации, разработки и стандартизации протоколов лечения, изучения эффективности методов лечения по параметрам КЖ, экспертизы новых методов лечения, выявления групп риска по заболеваниям и внедрения профилактических мероприятий. Представлен обзор литературы основных современных методов исследования КЖ пациентов. Рассмотрены особенности применения методик оценки КЖ пациентов в зависимости от заболеваний и их роль в изучении эффективности лечения. Освещены вопросы изучения КЖ пациенток в гинекологической практике. Представлены исследования по оценке КЖ пациенток с различными гинекологическими патологиями: миомой матки, пролапсом тазовых органов, эндометриозом, климактерическим синдромом. Несмотря на высокую распространенность гинекологических заболеваний среди населения, в настоящее время существует ограниченное количество разработанных специальных опросников по гинекологическим нозологиям. Анализ литературы показал, что оценка КЖ пациенток в гинекологии выполнялась в основном после хирургического лечения. У пациенток амбулаторно-поликлинического звена оценка КЖ проведена только в отдельных работах.

Ключевые слова: качество жизни, гинекологические пациентки, методология оценки, специальные опросники в гинекологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Киёк М.А., e-mail: marina_789@mail.ru

Для цитирования: Киёк М.А., Долгов Г.В. Оценка качества жизни гинекологических пациенток. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(1):30–40. doi: 10.18699/SSMJ20220103

The assessment of the quality of life of gynecological patients

M.A. Kiyok¹, G.V. Dolgov²¹ LLC Medical Center "XXI Century"

194044, Saint-Petersburg, Bolshoy Sampsonievsky ave., 45

² I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University of Minzdrav of Russia

195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky ave., 47

Abstract

Quality of Life (QOL) research in Healthcare Service practice is of great importance in various fields of medicine. The assessment of QOL is carried out not only for the analysis of statistics, but also with the aim of improving and optimizing medical organizations activities, developing and standardizing of treatment guidelines, studying the effectiveness of treatment methods in QOL measurements, examining new treatment methods, identifying risk groups for diseases and

promotion of preventive measures. A review of the literature dealing with the main modern methods for studying the QOL of patients is presented. Special aspects of the application of methods for assessing the QOL of patients depending on diseases and their role in the study of the effectiveness of treatment are considered. The issues of studying the QOL of patients in gynecological practice are clarified. The paper presents studies estimating the QOL of patients with various gynecological pathologies: uterine myoma, pelvic organ prolapse, endometriosis, climacteric syndrome. Despite the high prevalence of gynecological diseases among the population, currently there is a limited number of developed specific questionnaires on gynecological nosologies. The analysis of the available literature showed that the assessment of the QOL of patients in gynecology was done mainly after surgical treatment. QOL of outpatient clinic patients was assessed only in some studies.

Key words: quality of life, gynecological patients, assessment methodology, specific questionnaires in gynecology.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Kiyok M.A., e-mail: marina_789@mail.ru

Citation: Kiyok M.A., Dolgov G.V. The assessment of the quality of life of gynecological patients. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):30–40. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220103

Активное развитие современной медицины, усовершенствование и внедрение инновационных методов диагностики и лечения способствуют в свою очередь росту требований к здравоохранению по обеспечению населения качественной медицинской помощью [1–5]. Одним из относительно новых показателей, характеризующих качество медицинской помощи и эффективность лечения в странах, занимающих господствующее положение в мировой экономике и имеющих высокий уровень медицины, является качество жизни (КЖ). КЖ – интегральный показатель, включающий в себя такие важные аспекты, как физическое и психическое благополучие, социальное функционирование [1, 3, 4]. КЖ пациента представляет собой многокомпонентный концепт, охватывающий разносторонние дефициты жизнедеятельности как всего населения в целом, так и отдельного индивида, основанный на субъективном восприятии [5].

Категория «КЖ» является междисциплинарной проблемой и рассматривается с позиций таких научных областей, как экономика, социология, психология, философия, география и других направлений науки [1, 2, 4, 5]. Экономисты рассматривают КЖ как многомерный показатель, отражающий уровень жизни населения в целом, социологи – как показатель, включающий субъективные и объективные компоненты, которые отражают степень внутренней удовлетворенности обществом и уровень развития жизнеобеспечения и представляют возможность реализации потребностей в зависимости от уровня жизни [1, 2, 4, 5]. Вместе с тем категория «КЖ» неразрывно связана с представлением состояния здоровья населения и уровнем развития здравоохранения страны. КЖ, связанное со здоровьем, тесно связано с уровнем развития медицины, ее доступно-

стью и характеризуется степенью удовлетворенности предоставляемой медицинской помощью как отдельного индивида, так и определенных слоев населения [2, 6, 7].

Предтечей изучения КЖ в медицине явились работы D.A. Karnofsky et al. В результате наблюдения за состоянием пациентов на фоне химиотерапии ими разработан и введен метод оценки функционального статуса пациента «Performance Status». Впоследствии применяемая шкала была названа в честь автора данной методики – «Karnofsky Performance Status» (KPS). На протяжении более 60 лет KPS зарекомендовала себя как ценный инструмент для измерения и сравнения функционального статуса пациентов. KPS описывает функциональное состояние пациента как комплексную 11-балльную шкалу, коррелирующую с процентными значениями в диапазоне от 100 % (отсутствие признаков заболевания, отсутствие симптомов) до 0 % (смерть) [8, 9]. Впервые термин «КЖ» использует J.R. Elkinton, он определяет КЖ как гармонию человека с внутренним миром, с окружающей действительностью и социальной средой [10].

По мере роста значимости оценки «КЖ, связанного со здоровьем», большой интерес отводится методологии исследования данной категории. Создание и модификация опросников с целью их адаптации для различных стран с учетом лингвистических, социальных, культурных и экономических особенностей – результат совместного взаимодействия психологов, социологов, лингвистов, экономистов, врачей и других ученых Института МАРИ (Франция), изучающего КЖ [1, 2, 4].

В зависимости от области применения опросника выделяют общие (приемлемые в различных областях медицины и используемые для популя-

ционных исследований) и специальные опросники (разработанные для определенных специальностей в медицине и нозологий). Кроме того, по структуре опросники могут быть представлены в виде профильных опросов или индексов. Важными критериями инструмента исследования являются такие психометрические показатели, как надежность, валидность, чувствительность. Надежность – стабильность результатов вне зависимости от второстепенных факторов, влияющих на достоверность результатов. Надежность опросника определяется внутренним постоянством (коэффициент Кронбаха) и воспроизводимостью (test-retest). Валидность отражает способность опросника оценивать то или иное свойство в зависимости от цели исследования, т.е. определяется «пригодность» инструмента для исследования конкретного случая. Чувствительность метода характеризуется способностью определять достоверно значимые различия даже при незначительных изменениях в состоянии респондента [3, 4, 11, 12].

В настоящее время наиболее распространенными и актуальными методами оценки качества жизни, связанного со здоровьем, является метод популяционного исследования, основанный на опросе населения. В реалиях современной медицины существует более 400 общих и специфических опросников. К наиболее распространенным относятся Профиль влияния заболевания (Sickness Impact Profile), Ноттингемский профиль здоровья (Nottingham Health Profile), Шкала благополучия (Quality of Well-Being Scale), Индекс психологического благополучия (Psychological General Well-Being Index), Шкала психологического благополучия (Psychological Well-Being Schedule), Шкала беспокойства и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale), Опросник здоровья МакМастера (McMaster Health Index Questionnaire), Общий опросник здоровья (MOS-SF-36) [2–4, 7, 11–13].

Наиболее известным и активно внедренным в медицинскую практику многих стран является Общий опросник здоровья MOS-SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status). «Стандартная» версия опросника SF-36, включающая 36 вопросов, была создана J.E. Ware. Предшественником общего опросника MOS-SF-36 является 149-item Functioning and Well-Being Profile, разработанный в США на основе опросников General Psychological Well-Being и Health perceptions Questionnaire и обладающий высокими психометрическими показателями (надежность, достоверность, валидность, репрезентативность). Упрощенная версия опросника стала включать 8 наиболее важных составляющих здо-

ровья, основанных на физических и психических аспектах. Данный метод оценки качества здоровья, являясь достаточно чувствительным и кратким по содержанию, удобен в использовании как для отдельных групп населения в популяционном исследовании, так и для респондентов с различными нозологиями и позволяет проводить опрос в разных возрастных группах с 14 лет [3, 8, 9, 13, 14].

В России впервые оценка КЖ в рамках популяционного исследования методом SF-36 выполнена после создания русскоязычной версии с учетом этнолингвистических особенностей населения специалистами Межнародного Центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург). SF-36 в настоящее время используется в 95 % научных работ по оценке КЖ, связанного со здоровьем, и является приемлемым в популяционных исследованиях состояния здоровья в РФ. Критериями КЖ, связанного со здоровьем по MOS SF-36, являются физическая активность, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальная активность, роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, психическое здоровье [3, 7, 11].

Исследования КЖ в практике здравоохранения имеют большое значение в различных областях медицины. Оценка КЖ проводится не только для анализа статистических данных, но и с целью усовершенствования и оптимизации деятельности медицинской организации, разработки и стандартизации протоколов лечения, изучения эффективности методов лечения по параметрам КЖ, экспертизы новых методов лечения, выявления групп риска по заболеваниям и внедрения профилактических мероприятий [2, 3, 6, 11]. Для оценки влияния определенного заболевания на состояние здоровья и эффективности метода лечения в отношении изменения параметров, определяющих КЖ пациента, наиболее достоверно использовать специальные опросники. В отличие от общих, специфические опросники более точно отражают влияние конкретной патологии на КЖ пациента [3, 11, 12].

В изучение и систематизацию методологии оценки КЖ в российском научном сообществе значимый вклад внес А.А. Новик. Он отразил роль оценки КЖ в клинических исследованиях и клинической практике, а также подробно изучил методологию исследования КЖ в различных областях медицины: кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, онкологии, педиатрии, паллиативной медицине и других направлениях [3]. В различных областях терапевтического направления изучение КЖ пациентов занимает главен-

ствующее положение. На современном этапе развития медицины интенсивно разрабатываются и используются специализированные опросники по различным нозологическим формам для пациентов терапевтического профиля. Так, многочисленные исследования оценки КЖ выполнены и продолжают проводиться у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной, опорно-двигательной систем, у пациентов с психоневрологическими, онкологическими заболеваниями и другими патологиями [7, 15–19].

Изучение КЖ пациентов с гинекологическими заболеваниями началось относительно недавно. В современных исследованиях оценки КЖ при гинекологических заболеваниях используют стандартные общие опросники, характеризующиеся высокими психометрическими показателями. Среди общих опросников в гинекологической практике для оценки КЖ наиболее часто используют Nottingham Health Profile (NHP), The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), McMaster Health Index Questionnaire (MHIQ), Functional Limitations Profile (FLP), MOS SF-36, Опросник качества жизни ВОЗ (ВОЗКЖ-100; WHOQOL), Physician's Global Impression of Change (PGIC), PROMIS Fatigue SF-6a.

Вместе с тем, несмотря на высокую распространенность гинекологических заболеваний среди населения, в настоящее время существует ограниченное количество разработанных специфических опросников по гинекологическим нозологиям. Наиболее известными и соответствующими необходимым требованиям являются опросник женского здоровья – Women's Health Questionnaire (WHQ), опросник для оценки КЖ больных миомой матки – Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire (UFS-QOL), опросник для оценки КЖ пациентов с пролапсом тазовых органов – Pelvic Floor Distress Inventory-20 (PFDI-20) и Pelvic Floor Impact Questionnaire-7 (PFIQ-7), индекс женской сексуальности – Female Sexuality Function Index (FSFI-6), опросник для оценки КЖ больных эндометриозом – Endometriosis Health Profile-30 [12].

Рядом авторов были проведены исследования по оценке КЖ пациенток с различными гинекологическими патологиями: воспалительными заболеваниями органов малого таза, миомой матки, пролапсом тазовых органов, эндометриозом, климактерическим синдромом и др. [12]. Так, Т.С. Салуквадзе выполнена оценка КЖ женщин с опущением и выпадением внутренних половых органов до и после оперативного лечения и сравнительная оценка КЖ в зависимости от при-

меняемого метода коррекции пролапса тазовых органов. В ходе исследования пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от метода хирургического лечения (влагалищной гистерэктомии, «манчестерской» операции и вентрофиксации матки по Кохеру). Автор использовал специальный опросник, разработанный Л.В. Адамян и соавт. и охватывающий пять наиболее значимых составляющих: физическое здоровье, психоэмоциональное состояние, социальное поведение, сексуальная удовлетворенность, а также общая оценка и восприятие своего состояния респондентом. Оценка каждого показателя проводилась по пятибалльной шкале. Результат исследования показал относительное улучшение КЖ пациенток с пролапсом гениталий после хирургического лечения, при этом лучшие показатели КЖ по балльной системе опросника наблюдались при «манчестерской» операции, худшие – у больных после вентрофиксации матки по Кохеру [20].

Л.И. Кох и соавт. изучили КЖ пациенток различных возрастных групп в зависимости от степени пролапса внутренних половых органов, применив количественный метод с применением опросника SF-36. В ходе исследования в возрастной группе от 31–59 лет отмечена обратная зависимость между КЖ и степенью опущения тазовых органов: чем больше степень опущения, тем хуже КЖ. В возрастной группе от 60 лет и выше все показатели КЖ были низкими вне зависимости от выраженности пролапса тазовых органов [21].

В исследованиях О.Б. Лоран и соавт. проведена оценка эффективности хирургического лечения пролапса тазовых органов с использованием специфических анкет Pelvic Floor Distress Inventory-20 (PFDI-20) и Pelvic Floor Impact Questionnaire-7 (PFDI-7). Исследование КЖ проводилось до и после оперативного лечения. Реконструкция тазового дна осуществлялась 386 пациенткам, в том числе с использованием полисинтетических сетчатых имплантов (Gynecare, США) «Prolift» в 76,1 % и «Prolift+M» в 23,9 % случаев. В зависимости от степени опущения и сопутствующих гинекологических заболеваний в сочетании с установкой имплантатов пациенткам были выполнены следующие операции: влагалищная гистерэктомия, абдоминальная гистерэктомия, кольпоперинеолеваторопластика, передняя кольпорафия, установление субуретральной синтетической петли. Несмотря на то что коррекция пролапса тазового дна с использованием сетчатых имплантатов зачастую сопровождается различными осложнениями, анализ анкетирования PFDI-20 и PFDI-7 показал достоверное улуч-

шение КЖ по сравнению с дооперационным периодом [22].

Одним из распространенных гинекологических заболеваний, оказывающих влияние на общее соматическое, психологическое состояние и репродуктивный потенциал женщин, является миома матки. Отсутствие достоверного метода оценки влияния заболевания на КЖ женщин с лейомиомой затрудняет дальнейшую тактику ведения пациентов. Важным этапом в медицинской литературе стал поиск надежного инструмента, соответствующего всем необходимым критериям. Впервые исследование КЖ женщин с лейомиомой с помощью специального опросника Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life questionnaire (UFS-QOL) предложено J.B. Spies et al. [23, 24]. Опросник UFS-QOL состоит из двух блоков и содержит 37 вопросов. Его первая часть (8 вопросов) оценивает тяжесть симптомов и менструальную функцию, вторая, состоящая из 29 вопросов, определяет КЖ респондента по следующим параметрам: беспокойство, тревожность, изменение настроения, физическая активность, энергичность, сексуальность, социальная жизнедеятельность. В многочисленных исследованиях по изучению КЖ пациенток с миомой матки опросник UFS-QOL зарекомендовал себя как высокочувствительный валидный метод с достоверным внутренним постоянством (коэффициент Кронбаха от 0,706 до 0,937) [25–31].

И.Е. Рогожина и соавт. провели сравнительную оценку КЖ женщин с миомой матки в отдаленном периоде после проведения органосохраняющей операции и абдоминальной супрацервикальной гистерэктомии, использовали опросник «Качество жизни женщин», разработанный на базе НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова. Опросник содержал 45 вопросов, 10 общих и 35 по состояниям: физическая активность, психическое состояние, социальное, сексуальное, ролевое функционирование, общая самооценка состояния здоровья и общая самооценка качества жизни. У пациенток с миомой матки, сопровождающейся геморрагическим синдромом, установлено повышение КЖ после проведения органосохраняющей рентгеноэндоваскулярной окклюзии маточных артерий в отдаленном периоде. При этом у женщин, которым выполнена абдоминальная гистерэктомия, КЖ было ниже и характеризовалось сексуальной дисфункцией, угнетением психоэмоционального состояния и невысокими показателями субъективной оценки КЖ респонденток [32].

Анализ КЖ пациенток с миомой матки в качестве критерия эффективности консервативного и хирургического лечения представлен в исследовании Я.А. Лебедевой и соавт. Были изучены

результаты лечения миомы матки по отдаленным показателям КЖ. Так, исследовали КЖ пациенток с миомой матки после проведения трех вариантов лечения: лапароскопическая миомэктомия без противорецидивной терапии (первая группа), лапароскопическая миомэктомия с последующим приемом мифепристона в течение трех месяцев (вторая группа) и только медикаментозная терапия (третья группа). В качестве опросника использовался SF-36. Установлено, что наиболее высокие показатели КЖ были у пациенток из второй и третьей групп по сравнению с пациентками, получившими только хирургическое лечение без адьювантной терапии мифепристоном [33].

КЖ пациенток после хирургического лечения миомы матки также анализировали другие авторы [35–39]; проведенные исследования еще раз подтверждают, что степень улучшения КЖ женщин может служить важным индикатором эффективности лечения.

Для оценки эффективности лечения пациенток с эндометриозом используется специализированный адаптированный опросник КЖ ЕНР-30 «Endometriosis Health Profile-30» и его модификация Endometriosis Health Profile-5 (ЕНР-5) [40–43]. ЕНР-30 включает 30 вопросов и представлен двумя разделами: базовым и модульным. Базовая часть включает в себя такие важные параметры, как эмоциональное, социальное функционирование, жизненная активность, выраженность болевого синдрома и уровень самооценки пациента. Модульная часть опросника оценивает следующие составляющие нормальной жизни: удовлетворенность половой жизнью, работоспособность, взаимоотношение с детьми, отношения с медперсоналом, отношение к лечению и бесплодию. Несмотря на то что данный метод не нашел широкого распространения в клинической практике, ряд международных исследований показал хорошую чувствительность и репрезентативность инструмента с высокой надежностью показателей всех шкал: коэффициент Кронбаха базовой части составил от 0,83 до 0,93, модульной – от 0,79 до 0,96 [44–46].

Э.С. Токаева использовала шкалу ЕНР-30 с целью изучения КЖ и оценки эффективности медикаментозной терапии эндометриоза, резистентного к хирургическому лечению, у женщин с синдромом тазовых болей. В исследование были включены 130 женщин с рецидивом болевого синдрома через 3–4 месяца после хирургического лечения. Пациенты были стратифицированы на две группы: I группа проходила терапию агонистами, II – антагонистами гонадотропин рилизинг-гормона. Также была включена

III (контрольная) группа женщин с НГЭ без тазовых болей после хирургического лечения по поводу бесплодия. ЕНР-30 показал улучшение КЖ женщин, получавших терапию антагонистами гонадотропин рилизинг-гормона по сравнению с I, III группами по ментальным и физическим параметрам [47].

Для оценки КЖ женщин в пери- и постменопаузе высокое внутреннее постоянство и воспроизводимость теста (test-retest) продемонстрировал опросник по женскому здоровью – WHQ (Women's Health Questionnaire), разработанный М. Hunter. Данный метод базируется на оценке показателей эмоционального и физического здоровья женщин в возрасте от 45 до 60 лет и используется как для исследования состояния женщин с климактерическим синдромом, эффективности немедикаментозной коррекции и профилактических методов, так и для гормональной терапии женщин среднего возраста. Опросник состоит из 9 основных шкал: тревожно-депрессивные состояния, когнитивные расстройства, нарушения сна, сексуальное поведение, психоэмоциональные состояния, привлекательность, нарушения менструальной функции, нейровегетативные и общесоматические симптомы [48, 49]. WHQ показал высокую чувствительность и валидность метода в многочисленных исследованиях и может являться надежным критерием эффективности терапии [50–52].

Результаты валидации и проверки русскоязычной версии специального опросника WHQ у пациенток с симптомами климактерического расстройства на фоне негормональной терапии фитоестрогенами впервые представлены в работе Е.В. Брюхиной и соавт. [49]. Основные психометрические показатели инструмента WHQ сравнивались с общим опросником SF-36. Исследование достоверно показало высокую чувствительность, надежность и валидность апробируемого метода и возможность его использования в клинической практике наряду с другими шкалами и лабораторными данными [49, 50].

Эффективность комплексной негормональной терапии климактерического расстройства продемонстрирована Р.Р. Берихановой и соавт. Комбинированное негормональное лечение климактерического синдрома включало изменение образа жизни, диетотерапию, лечебную физкультуру и применение растительного препарата (*Trifolium pratense*). Степень тяжести климактерического синдрома определялась с помощью модифицированной шкалы индекса Купермана – Уваровой до и после терапии через шесть месяцев. КЖ оценивали по общему опроснику SF-36. Результаты исследования продемонстри-

ровали статистически значимое снижение выраженности климактерических симптомов и улучшение КЖ пациенток [53].

Г.Г. Шагинян оценил КЖ пациенток с климактерическим синдромом средней и тяжелой степени на фоне коррекции комбинированной профилактической терапии с применением препаратов группы бета-аланина, коррекции образа жизни, применения биологически активных добавок с полиненасыщенными жирными кислотами и L-аргинином. Результаты исследования показали достоверное улучшение КЖ в 1,4 раза по физическим и психологическим параметрам здоровья, а также улучшение общего самочувствия в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. В качестве основного метода оценки также был использован общий опросник SF-36 [54].

Таким образом, оценка КЖ является важным индикатором эффективности лечения. Значительная часть исследований продемонстрировала прямую корреляционную взаимосвязь эффективности лечения и КЖ пациенток. Анализ литературы показал, что оценка КЖ пациенток в гинекологии проводилась в основном после хирургического лечения. У пациенток амбулаторно-поликлинического звена оценка КЖ выполнена только в отдельных работах. Данное обстоятельство диктует настоятельную необходимость в продолжении исследований в этом направлении и внедрении их в практическую деятельность.

Список литературы

1. Сурмач М.Ю. Качество жизни, связанное со здоровьем как предмет изучения социологии медицины. *Социология*. 2011;(2):100–104.
2. Трифонова Н.Ю., Габриелян А.Р., Касапов К.И. Оценка качества медицинской помощи в лечебно-профилактических учреждениях на современном этапе. *Соц. аспекты здоровья населения*. 2013;5(33):6. Режим доступа: http://vestnik.mednet.ru/content/view/508/30/lang_ru/
3. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. 320 с.
4. Россошанский А.И., Чекмарева Е.А. Современное состояние и развитие теории и методологии исследования качества жизни населения. *Пробл. развития территории*. 2016;(1):145–159.
5. Коростелев С.А., Песенникова Е.В., Гринев О.В., Гадаборшев М.И., Андреева Д.М. Понятие и оценка качества медицинской помощи. *Дневник Казанск. мед. шк.* 2018;(3):194–197.
6. Мигунова Ю.В. Оценка качества оказания медицинской помощи населению и комплекс

предложений по улучшению охраны здоровья граждан. *Об-во: соц., психол., нед.* 2020;(6):65–68.

7. Оспанова Т.С., Лесовой В.Н., Чернякова И.А., Котулевич Н.Я., Заозерская Н.В., Чернякова А.Е. Опыт изучения качества жизни в пропедевтической клинике. Харьков: ХНМУ, 2017. 112 с.

8. Péus D., Newcomb N., Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2013;13:72. doi:10.1186/1472-6947-13-72

9. Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press, 1949. P. 196.

10. Elkinton J.R. Medicine and the quality of life. *Ann. Intern. Med.* 1966;64:711–714. doi: 10.7326/0003-4819-64-3-711

11. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в клинической медицине. *Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова*. 2006;1(1):91–99.

12. Панкратов В.В., Ягудаева И.П., Давыдов А.И. Качество жизни, связанное со здоровьем: терминология, методология, особенности оценки в акушерско-гинекологической практике. *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* 2012;11(2):22–33.

13. Hays R.D., Sherbourne C.S., Rebecca M. User's manual for the medical outcomes study (MOS) core measures of health-related quality of life. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 1995. Available et: https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR162.html

14. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. Режим доступа: <https://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf>

15. Заришняк Н.В., Кулбаисов А.М. Госпитализированные пациенты терапевтического профиля: взаимосвязь типа отношения к болезням и качеству жизни. *Клин. и спец. психол.* 2020;9(4):36–56. doi: 10.17759/cpse.2020090403

16. Бондарева Д.В., Камышникова Л.А., Ефремова О.Ф., Халаимова О.А. Оценка качества жизни пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Тихоокеан. мед. ж.* 2021;(3):79–82. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-79-82

17. Kostev F.I., Sokolov V.N., Bondar' A.V., Chistiakov R.S. Comparative assessment of the quality of life of patients with non-muscleinvasive bladder cancer during adjuvant intravesical treatment. *Deutsche Internationale Zeitschrift für Zeitgenössische Wissenschaft*. 2021;4:32–37. doi: 10.24412/2701-8377-2021-4-1-32-37

18. Мажен Б.Т. Оценка качества жизни у пациентов с системной красной волчанкой. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2019;18(S1):97–98.

19. Орынбасарова Б.А., Шалгумбаева Г.М., Даутов Д.Х., Петрова Ю.В., Юрковская О.А., Жазыкбаева Л.К. Оценка качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненным сердечным выбросом. *Наука и здравоохран.* 2020;22(2):93–99. doi: 10.34689/SH.2020.22.2.011

20. Салуквадзе Т.С. Хирургическое лечение опущения и выпадения внутренних половых органов и качество жизни женщин: автореф. дис... канд. мед. наук. СПб., 2007.

21. Кох Л.И., Дорош Т.Н., Ким С.К. Характеристика качества жизни женщин различного возраста в зависимости от степени опущения внутренних половых органов. *Бюл. сиб. мед.* 2009;4(2):70–73. doi: 10.20538/1682-0363-2009-4(2)-70-73

22. Лоран О.Б., Серегин А.В., Довлатов З.А. Оценка эффективности оперативного лечения пролапса тазовых органов с помощью специальных опросников. *Медицина и образование в Сибири*. 2015;5:30. Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1903

23. Spies J.B., Coyne K., Guaou Guaou N., Boyle D., Skyrnarz-Murphy K., Gonzalves S.M. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet. Gynecol.* 2002;99(2):290–300. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01702-1

24. Spies J.B., Warren E.H., Mathias S.D., Walsh S.M., Roth A.R., Pentecost M.J. Uterine fibroid embolization: measurement of health-related quality of life before and after therapy. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1999;10(10):1293–1303. doi: 10.1016/s1051-0443(99)70235-6

25. Silva R.O., Gomes M.T., Castro R.A., Bonduki C.E., Girão M.J. Uterine fibroid symptom – quality of life questionnaire translation and validation into Brazilian Portuguese. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2016;38(10):518–523. doi: 10.1055/s-0036-1593833

26. Yeung S.Y., Kwok J.W.K., Law S.M., Chung J.P.W., Chan S.S.C. Uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire: a Chinese translation and validation study. *Hong Kong Med. J.* 2019;25(6):453–459. doi: 10.12809/hkmj198064

27. Баратов А.К., Рахимов Ф.Р., Калмыков Е.Л. Анализ результатов опросника UFS-QOL до и после эмболизации маточных артерий при лейомиоме матки. *Вестн. Авиценны*. 2020;22(3):362–372. doi: 10.25005/2074-0581-2020-22-3-362-372

28. Ming W.K., Wu H., Wu Y., Chen H., Meng T., Shen Y., Wang Z., Huang X., Sun W., Chow T.S., ... Wang Z. Health-related quality of life in pregnancy with uterine fibroid: a cross-sectional study in China. *Health Qual. Life Outcomes*. 2019;17:89. doi: 10.1186/s12955-019-1153-6

29. Coyne K.S., Harrington A., Currie B.M., Chen J., Gillard P., Spies J.B. Psychometric validation of the 1-month recall uterine fibroid symptom and

- health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). *J. Patient Rep. Outcomes*. 2019;3:57. doi: 10.1186/s41687-019-0146-x
30. Ghant M.S., Sengoba K.S., Recht H.S., Cameron K.A., Lawson A.K., Marsh E.E. Beyond the physical: a qualitative assessment of the burden of symptomatic uterine fibroids on women's emotional and psychosocial health. *J. Psychosom. Res.* 2015;78(5):499–503. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.12.016
31. Harding G., Coyne K.S., Thompson C.L., Spies J.B. The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). *Health Qual. Life Outcomes*. 2008;6:99. doi: 10.1186/1477-7525-6-99
32. Рогожина И.Е., Нейфельд И.В. Органо-сохраняющие операции в динамике показателей качества жизни в отдаленном периоде у женщин с миомой матки. *Бюл. мед. интернет-конф.* 2012;2(12):997–1000.
33. Лебедева Я.А., Молчанов О.Л., Байбуз Д.В., Галиуллина Л.А. Оценка качества жизни репродуктивного возраста после лечения миомы матки с применением антигестагенов. *Мед. вестн. Башкортостана*. 2019;14(4):16–21.
34. Лустина О.Н. Алгоритмизация терапевтических мероприятий и улучшение качества жизни женщин в условиях хирургической менопаузы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2006.
35. Ягудаева И.П. Качество здоровья и отдаленные результаты гистерорезектоскопии у больных с доброкачественными заболеваниями матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
36. Coyne K.S., Margolis M.K., Bradley L.D., Guido R., Maxwell G.L., Spies J.B. Further validation of the uterine fibroid symptom and quality-of-life questionnaire. *Value Health*. 2012;15(1):135–142. doi: 10.1016/j.jval.2011.07.007
37. Матевосян С.М. Состояние культуры шейки матки и качество жизни женщин после различных видов гистерэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
38. Ситкин И.И., Коков Л.С., Самойлова Т.Е., Максимова Д.Ж. Оценка качества жизни у пациенток после эмболизации маточных артерий. *Диагност. и интервенц. радиол.* 2008;2(2):92–95.
39. Тетелютина Ф.К., Короткова М.Н., Сушенцова Т.В., Ахмедьянова Р.Д., Виноходова Е.М. Качество жизни женщин после хирургического лечения миомы матки. *Вят. мед. вестн.* 2020;(3):39–45. doi: 10.24411/2220-7880-2020-10104
40. Pokrzywinski R., Soliman A.M., Chen J., Snabes M.C., Taylor H.S., Coyne K.S. Responsiveness evaluation and recommendation for responder thresholds for endometriosis health profile-30: analysis of two phase iii clinical trials. *J. Women's Health*. 2020;29(2):253–261. doi: 10.1089/jwh.2019.7788
41. Pokrzywinski R., Soliman A.M., Surrey E., Snabes M.C., Coyne K.S. Psychometric assessment of the PROMIS fatigue short form 6a in women with moderate-to-severe endometriosis-associated pain. *J. Patient Rep. Outcomes*. 2020;4(1):86. doi: 10.1186/s41687-020-00257-y
42. Taylor H.S., Dun E.C., Chwalisz K. Clinical evaluation of the oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist elagolix for the management of endometriosis-associated pain. *Pain Manag.* 2019;9(5):497–515. doi: 10.2217/pmt-2019-0010
43. Oehmke F., Weyand J., Hackethal A., Konrad L., Omwandho C., Tinneberg H.R. Impact of endometriosis on quality of life: a pilot study. *Gynecol. Endocrinol.* 2009;25(11):722–725. doi: 10.3109/09513590903159607
44. Khong S.Y., Lam A., Luscombe G. Is the 30-item Endometriosis Health Profile (EHP-30) suitable as a self-report health status instrument for clinical trials? *Fertil. Steril.* 2010;94(5):1928–1932. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.01.047
45. Jones G., Jenkinson C., Kennedy S. The impact of endometriosis upon quality of life: a qualitative analysis. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* 2004;25(2):123–133. doi: 10.1080/01674820400002279
46. Agarwal S.K., Soliman A.M., Pokrzywinski R.M., Snabes M.C., Coyne K.S. Clinically meaningful reduction in dyspareunia is associated with significant improvements in health-related quality of life among women with moderate to severe pain associated with endometriosis: a pooled analysis of two phase III trials of elagolix. *J. Sex. Med.* 2020;17(12):2427–2433. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.08.002
47. Токаева Э.С. Эффективность лечения тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе, резистентном к хирургическому воздействию: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2019.
48. Hunter M.S. The women's health questionnaire (WHQ): the development, standardization and application of a measure of mid-aged women's emotional and physical health. *Qual. Life Res.* 2000;9:733–738. doi: 10.1023/A:1008973822876
49. Иванова О.В., Усольцева Е.Н., Брюхина Е.И. Валидация русскоязычной версии опросника Women's health questionnaire (WHQ). *Вестн. Межнац. центра исслед. качества жизни*. 2011;17-18:58–68.
50. Усольцева Е.Н. Качество жизни женщин с климактерическим синдромом в перименопаузе при лечении гормоном эпифиза мелатонином. *Акушерство и гинекол.* 2017;6:104–110. doi: 10.18565/aig.2017.6.104-10
51. Hunter M.S. The women's health questionnaire (WHQ): frequently asked questions (FAQ). *Health Qual. Life Outcomes*. 2003;1:41. doi: 10.1186/1477-7525-1-41
52. Shen B.J., Fan Q., Huang J.S., Ho M.H.R., Mack W.J., Hodis H.N. Hierarchical measurement structure in the women's health questionnaire: a confirmatory factor analysis. *Climacteric*. 2019;22(5):448–453. doi: 10.1080/13697137.2018.1564270

53. Бериханова Р.Р., Миненко И.А. Влияние негормональной коррекции климактерических расстройств на качество жизни пациенток с метаболическим синдромом. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2015;4. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21417>

54. Шагинян Г.Г. Научное обоснование системы комплексной гериатрической помощи женщинам: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Белгород, 2019.

References

1. Surmach M.Ju. Health-related quality of life as a subject of study of the sociology of medicine. *Sotsiologiya = Sociology*. 2011;(2):100–104. [In Russian].

2. Trifonova N.Ju., Gabrieljan A.R., Kasapov K.I. Assessment of the quality of medical care in medical institutions at the present stage. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social Aspects of Population Health*. 2013;5(33):6. Available at: <http://vestnik.med-net.ru/content/view/508/30/lang,ru/> [In Russian].

3. Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for the study of quality of life in medicine. Moscow: OLMA Media Grupp, 2007. 320 p. [In Russian].

4. Rossoshanskiy A.I., Chekmareva E.A. The current state and development of the theory and methodology of studying the quality of life of the population. *Problemy razvitiya territorii = Territory Development Problems*. 2016;(1):145–159. [In Russian].

5. Korostel'jov S.A., Pesennikova E.V., Gridnev O.V., Gadaborshv M.I., Andreeva D.M. The concept and assessment of the quality of medical care. *Dnevnik Kazanskoy meditsinskoy shkoly = Diary of the Kazan medical school*. 2018;(3):194–197. [In Russian].

6. Migunova Ju.V. Assessment of the quality of medical care to the population and a set of proposals to improve the health of citizens. *Obshchestvo: sotsiologiya, psikhologiya, pedagogika = Society: Sociology, Psychology, Pedagogics*. 2020;(6):65–68. [In Russian].

7. Ospanova T.S., Lesovoy V.N., Chernyakova I.A., Kotulevich N.Ya., Zaozerskaya N.V., Chernyakova A.E. The experience of studying the quality of life in a propaedeutic clinic. Khar'kov: KhNMU, 2017. 112 p. [In Russian].

8. Péus D., Newcomb N., Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13:72. doi:10.1186/1472-6947-13-72

9. Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *In: Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press, 1949. P. 196.

10. Elkinton J.R. Medicine and the quality of life. *Ann. Intern. Med*. 1966;64:711–714. doi: 10.7326/0003-4819-64-3-711

11. Novik A.A., Ionova T.I. Research on the quality of life in clinical medicine. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni Nikolaya Ivanovi-*

cha Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center. 2006;1(1):91–99. [In Russian].

12. Pankratov V.V., Iagudaeva I.P., Davydov A.I. Health-related quality of life: terminology, methods, specificities of evaluation in obstetric-gynecological practice. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2012;11(2):22–33. [In Russian].

13. Hays R.D., Sherbourne C.S., Rebecca M. User's manual for the medical outcomes study (MOS) core measures of health-related quality of life. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 1995. Available et: https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR162.html

14. Instructions for processing data obtained using the SF-36 questionnaire. Available et: <https://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf> [In Russian].

15. Zarishniak N.V., Kulbaisov A.M. Hospitalized patients with a therapeutic profile: the relationship between the type of attitude towards illness and the quality of life. *Klinicheskaya i spetsial'naya psikhologiya = Clinical and Special Psychology*. 2020;9(4):36–56. [In Russian]. doi: 10.17759/cpse.2020090403

16. Bondareva D.V., Kamyshnikova L.A., Efre-mova O.A., Khalaimova O.A. Evaluation of quality of life of patients with peptic ulcer disease of duodenum. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2021;(3):79–82. [In Russian]. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-79-82

17. Kostev F.I., Sokolov V.N., Bondar' A.V., Chistiakov R.S. Comparative assessment of the quality of life of patients with non-muscleinvasive bladder cancer during adjuvant intravesical treatment. *Deutsche International Zeitschrift für Zeitgenössische Wissenschaft*. 2021;4:32–37. doi: 10.24412/2701-8377-2021-4-1-32-37

18. Mazhen B.T. The assessment of the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18 (S1):97–98. [In Russian].

19. Orynbasarova B.A., Shalgumbaeva G.M., Dautov D.Kh., Petrova Iu.V., Iurkovskaia O.A., Zhazykbaeva L.K. Assessment of the quality life of patients with chronic heart failure with normal ejection fraction. *Nauka i zdravookhraneniye = Science and Healthcare*. 2020;22(2):93–99. [In Russian]. doi: 10.34689/SH.2020.22.2.011

20. Salukvadze T.S. Surgical treatment of descent and prolapse of internal genital organs and the quality of women's life. Abstract of thesis... cand. med. sci. Saint Petersburg, 2007. [In Russian].

21. Kokh L.I., Dorosh T.N., Kim S.K. Different age women's quality of life characteristics depending on genital prolapse degree. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2009;4(2):70–73. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2009-4(2)-70-73

22. Loran O.B., Seregin A.V., Dovlatov Z.A. The effectiveness evaluation of surgical treatment of pelvic organs prolapse using special questionnaires. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri = Medicine and Education in Siberia*. 2015;5:30. Available et: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1903 [In Russian].
23. Spies J.B., Coyne K., Guaou Guaou N., Boyle D., Skyrnarz-Murphy K., Gonzalves S.M. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet. Gynecol.* 2002;99(2):290–300. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01702-1
24. Spies J.B., Warren E.H., Mathias S.D., Walsh S.M., Roth A.R., Pentecost M.J. Uterine fibroid embolization: measurement of health-related quality of life before and after therapy. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1999;10(10):1293–1303. doi: 10.1016/s1051-0443(99)70235-6
25. Silva R.O., Gomes M.T., Castro R.A., Bonduki C.E., Girão M.J. Uterine fibroid symptom – quality of life questionnaire translation and validation into Brazilian Portuguese. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2016;38(10):518–523. doi: 10.1055/s-0036-1593833
26. Yeung S.Y., Kwok J.W.K., Law S.M., Chung J.P.W., Chan S.S.C. Uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire: a Chinese translation and validation study. *Hong Kong Med. J.* 2019;25(6):453–459. doi: 10.12809/hkmj198064
27. Baratov A.K., Rakhimov F.R., Kalmykov E.L. Assessment of the UFS-QOL Questionnaire before and after uterine artery embolization for uterine leiomyoma. *Vestnik Avitsenny = Bulletin of Avicenna*. 2020;22(3):362–372. [In Russian]. doi: 10.25005/2074-0581-2020-22-3-362-372
28. Ming W.K., Wu H., Wu Y., Chen H., Meng T., Shen Y., Wang Z., Huang X., Sun W., Chow T.S., ... Wang Z. Health-related quality of life in pregnancy with uterine fibroid: a cross-sectional study in China. *Health Qual. Life Outcomes*. 2019;17:89. doi: 10.1186/s12955-019-1153-6
29. Coyne K.S., Harrington A., Currie B.M., Chen J., Gillard P., Spies J.B. Psychometric validation of the 1-month recall uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). *J. Patient Rep. Outcomes*. 2019;3:57. doi: 10.1186/s41687-019-0146-x
30. Ghant M.S., Sengoba K.S., Recht H.S., Cameron K.A., Lawson A.K., Marsh E.E. Beyond the physical: a qualitative assessment of the burden of symptomatic uterine fibroids on women’s emotional and psychosocial health. *J. Psychosom. Res.* 2015;78(5):499–503. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.12.016
31. Harding G., Coyne K.S., Thompson C.L., Spies J.B. The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). *Health Qual. Life Outcomes*. 2008;6:99. doi: 10.1186/1477-7525-6-99
32. Rogozhina I.E., Neifel’ d I.V. Organ-preserving operations in the dynamics of quality of life indicators in the long-term period for women with uterine myoma. *Byulleten’ meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2012;2(12):997–1000. [In Russian].
33. Lebedeva Ya.A., Molchanov O.L., Baibuz D.V., Galiullina L.A. Assessing quality of life of women of reproductive age after treatment of uterine fibroids with antigestagens. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2019;14 (4):16–21. [In Russian].
34. Lustina O.N. The algorithmization of therapeutic measures and the improvement of the quality of life of women in conditions of surgical menopause. Abstract of thesis... cand. med. sci. Voronezh, 2006. [In Russian].
35. Iagudaeva I.P. The quality of health and long-term results of hysteroscopy of patients with benign uterine diseases. Abstract of thesis... cand. med. sci. Moscow, 2012. [In Russian].
36. Coyne K.S., Margolis M.K., Bradley L.D., Guido R., Maxwell G.L., Spies J.B. Further validation of the uterine fibroid symptom and quality-of-life questionnaire. *Value Health*. 2012;15(1):135–142. doi: 10.1016/j.jval.2011.07.007
37. Matevosian S.M. The state of the cervical stump and the quality of life of women after various types of hysterectomy. Abstract of thesis... cand. med. sci. Moscow, 2005. [In Russian].
38. Sitkin I.I., Kokov L.S., Samoilo T.E., Maksutova D.Zh. Assessment of the quality of life of patients after uterine artery embolization. *Diagnosticheskaya i intervensionnaya radiologiya = Diagnostic and Interventional Radiology*. 2008;2(2):92–95. [In Russian].
39. Tetelyutina F.K., Korotkova M.N., Sushentsova T.V., Akhmedyanova R.D., Vinokhodova E.M. Women’s life quality after surgical management of uterine fibroid. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatka Medical Bulletin*. 2020;(3):39–45. [In Russian]. doi: 10.24411/2220-7880-2020-10104
40. Pokrzywinski R., Soliman A.M., Chen J., Snabes M.C., Taylor H.S., Coyne K.S. Responsiveness evaluation and recommendation for responder thresholds for endometriosis health profile-30: analysis of two phase iii clinical trials. *J. Women’s Health*. 2020;29(2):253–261. doi: 10.1089/jwh.2019.7788
41. Pokrzywinski R., Soliman A.M., Surrey E., Snabes M.C., Coyne K.S. Psychometric assessment of the PROMIS fatigue short form 6a in women with moderate-to-severe endometriosis-associated pain. *J. Patient Rep. Outcomes*. 2020;4(1):86. doi: 10.1186/s41687-020-00257-y
42. Taylor H.S., Dun E.C., Chwalisz K. Clinical evaluation of the oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist elagolix for the management of endometriosis-associated pain. *Pain Manag.* 2019;9(5):497–515. doi: 10.2217/pmt-2019-0010

43. Oehmke F., Weyand J., Hackethal A., Konrad L., Omwandho C., Tinneberg H.R. Impact of endometriosis on quality of life: a pilot study. *Gynecol. Endocrinol.* 2009;25(11):722–725. doi: 10.3109/09513590903159607
44. Khong S.Y., Lam A., Luscombe G. Is the 30-item Endometriosis Health Profile (EHP-30) suitable as a self-report health status instrument for clinical trials? *Fertil. Steril.* 2010;94(5):1928–1932. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.01.047
45. Jones G., Jenkinson C., Kennedy S. The impact of endometriosis upon quality of life: a qualitative analysis. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* 2004;25(2):123–133. doi: 10.1080/01674820400002279
46. Agarwal S.K., Soliman A.M., Pokrzywinski R.M., Snabes M.C., Coyne K.S. Clinically meaningful reduction in dyspareunia is associated with significant improvements in health-related quality of life among women with moderate to severe pain associated with endometriosis: a pooled analysis of two phase III trials of elagolix. *J. Sex. Med.* 2020;17(12):2427–2433. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.08.002
47. Tokaeva E.S. The effectiveness of the pelvic pain treatment in external genital endometriosis resistant to surgery. Abstract of thesis... cand. med. sci. Moscow, 2019. [In Russian].
48. Hunter M.S. The women's health questionnaire (WHQ): the development, standardization and application of a measure of mid-aged women's emotional and physical health. *Qual. Life Res.* 2000;9:733–738. doi: 10.1023/A:1008973822876
49. Ivanova O.V., Usol'tseva E.N., Briukhina E.I. Validation of the russian version of the women's health questionnaire (WHQ). *Vestnik Mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni = Bulletin of the Multinational Center of Quality of Life Research.* 2011;17-18;58–68. [In Russian].
50. Usol'tseva E.N. Quality of life of perimenopausal women with climacteric syndrome treated with the pineal hormone melatonin. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2017;(6):104–110. [in Russian]. doi: 10.18565/aig.2017.6.104-10
51. Hunter M.S. The women's health questionnaire (WHQ): frequently asked questions (FAQ). *Health Qual. Life Outcomes.* 2003;1:41. doi: 10.1186/1477-7525-1-41
52. Shen B.J., Fan Q., Huang J.S., Ho M.H.R., Mack W.J., Hodis H.N. Hierarchical measurement structure in the women's health questionnaire: a confirmatory factor analysis. *Climacteric.* 2019;22(5):448–453. doi: 10.1080/13697137.2018.1564270
53. Berihanova R.R., Minenko I.A. The Influence of non-hormonal correction of climacteric disorders on the quality of life of patients with metabolic syndrome. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2015;4. Available et: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21417> [In Russian].
54. Shaginian G.G. Scientific substantiation of the system of comprehensive geriatric care for women. Abstract of thesis... cand. med. sci. Belgorod, 2019. [In Russian].

Сведения об авторах:

Марина Александровна Киёк, ORCID: 0000-0002-1539-2559, e-mail: marina_789@mail.ru

Геннадий Викторович Долгов, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4905-3480, e-mail: docdolgov@yandex.ru

Information about the authors:

Marina A. Kiyok, ORCID: 0000-0002-1539-2559, e-mail: marina_789@mail.ru

Gennadii V. Dolgov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4905-3480, e-mail: docdolgov@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.11.2021

Принята к публикации 28.12.2021

Received 27.11.2021

Accepted 28.12.2021

Оригинальное исследование / Research article

Морфометрическая топография левого ушка сердца взрослого человека

А.А. Гапонов, А.А. Якимов

Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

Введение

Знание топографии левого ушка сердца важно при операциях по поводу наджелудочковых аритмий и при герметизации устья ушка с целью профилактики тромбоэмболий при криптогенных инсультах. Цель работы – по результатам морфометрического изучения секционного материала дать характеристику типичному положению и вариантам локальной топографии левого ушка сердца взрослого человека. **Материал и методы.** На 54 препаратах сердца массой 200–400 г, заполненных силиконом, штангенциркулем измеряли расстояния от основания левого ушка сердца до верхушки сердца, до структур предсердного комплекса, присердечных сосудов и левой венечной артерии. **Результаты и их обсуждение.** Основание левого ушка сердца находилось на расстоянии $87,0 \pm 13,1$ мм от верхушки сердца, $49,7 \pm 7,0$ мм – от основания правого ушка сердца. Расстояние от левого ушка сердца до устья верхней полой вены ($36,4 \pm 8,1$ мм) было на 16 % больше расстояния до восходящей части аорты ($30,4 \pm 6,4$ мм), в 1,25 раза меньше расстояния до овальной ямки ($45,2 \pm 6,0$ мм), в 1,5 раза меньше расстояния до устья нижней полой вены ($55,5 \pm 8,7$ мм). Наименьшее медианное значение (9,6 мм) и наибольшая вариация (1,4–15,2 мм) были отмечены для расстояния до легочного ствола. Устья четырех легочных вен находились на разном расстоянии от устья ушка, ближе всего была левая верхняя легочная вена, в 59,6 % случаев она непосредственно примыкала сверху к ушку. Ее устье в 43 % случаев было выше устья ушка и в 57 % – на одном уровне с ним ($p = 0,07$). Левая венечная артерия находилась в 2,63–18,74 мм снизу от основания ушка. Прямые корреляционные связи выявлены для параметров предсердного комплекса. Длина желудочкового комплекса не являлась значимым предиктором для определения взаимного положения левого ушка сердца и соседних с ним структур. **Заключение.** Установленные значения морфометрических параметров и их взаимосвязи можно использовать как критерии нормального строения предсердного комплекса сердца.

Ключевые слова: анатомия человека, морфометрия, сердце, предсердия, ушки сердца, легочные вены.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы свидетельствуют свое глубокое почтение памяти тех людей, препараты сердца которых были использованы для этого исследования. Авторы выражают признательность коллегам-патологам за помощь в выполнении исследования.

Автор для переписки: Якимов А.А., e-mail: ayakimov07@mail.ru

Для цитирования: Гапонов А.А., Якимов А.А. Морфометрическая топография левого ушка сердца взрослого человека. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(1):41–48. doi: 10.18699/SSMJ20220104

Morphometric topography of the left atrial appendage in human adult heart

А.А. Gaponov, А.А. Iakimov

Ural State Medical University of Minzdrav of Russia
620028, Ekaterinburg, Repin str., 3

Abstract

Topography of the left atrial appendage is of importance for supraventricular arrhythmias surgery and sealing of the appendage orifice to prevent thromboembolism in cryptogenic strokes. **The aim** was to explore the common position of the appendage and delineate variants of its adjacent anatomy in human adults by means cadaveric morphometrics. **Material and methods.** We studied 54 silicone-filled heart specimens of 200–400 g. With the caliper, we measured the distances from the base of the left atrial appendage to the cardiac apex, to the structures of the atrial complex, nearest large blood vessels, as well as to the left coronary artery. **Results.** The base of the appendage was 87 ± 13.1 mm from the cardiac apex and 49.7 ± 7.0 mm from the right appendage. The distance from the appendage to the superior caval vein (36.4 ± 8.1 mm) was 16 % longer than the distance to the ascending aorta (30.4 ± 6.4 mm), 1.25 times less than the distance to the oval fossa (45.2 ± 6.0 mm), 1.5 times less than the distance to the inferior caval vein (55.5 ± 8.7). The smallest median value (9.6 mm) and the largest variation (1.4–15.2 mm) were found for the distance to the pulmonary trunk. Four pulmonary veins inflowed to the atrium at different distances from the appendage opening. In 59.6 %, we revealed the left upper pulmonary vein to be closest to the auricle. The mouth of that was 43 % higher and 57 % at the same level with the appendage opening ($p = 0.07$). The left coronary artery ran 2.63–18.74 mm inferiorly to the appendage. Interrelations of average strength were found for the parameters of atrial complex. The study showed the length of the ventricular complex as being an unpredictable parameter for determining the adjacent anatomy of left atrial appendage. **Conclusions.** The morphometric parameters and their interrelations are proposed to use as reference values and criteria for determining the normal atrial complex.

Key words: human anatomy, morphometry, heart, atria, cardiac auricles, atrial appendages, pulmonary veins.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The authors would like to thank with sincere appreciation all those whose hearts had been investigated in this research. Special thanks to our colleagues–pathologists for their kind help.

Correspondence author: Iakimov A.A., e-mail: ayakimov07@mail.ru

Citation: Gaponov A.A., Iakimov A.A. Morphometric topography of the left atrial appendage in human adult heart. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):41–48. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220104

Введение

Среди публикаций по вопросам нормальной анатомии сердца основной удельный вес занимают работы, посвященные строению желудочков, клапанов сердца и венечных артерий. Обращает на себя внимание незначительное количество работ, в которых описана типовая и вариантная анатомия предсердий. Из предсердных структур несомненный интерес вызывают ушки сердца. Полость левого ушка сердца (ЛУС) – частое место возникновения эмбологенных тромбов. В связи с этим знание особенностей анатомии и топографии устья ушка важно для разработки способов его клипирования, для персонифицированного выбора окклюдера [1]. Морфометрические данные о взаимном положении ушка и близлежащих анатомических структур востребованы при операциях на митральном клапане, при выполнении операций «Лабиринт» по поводу нарушений ритма [2].

В научной литературе описана анатомия ЛУС, есть данные о структуре его стенки, размерах и объеме ЛУС [3–5], о взаимосвязи их вариантов с формой сердца и соматотипом [3, 6]. Известны различные классификации вариантов формы ушка и формы его устья [7, 8]. Согласно наиболее распространенной в англоязычной литера-

туре, различают ЛУС в форме кактуса, цветной капусты, куриного крыла, ветроуказателя [9]. А. Mumin et al. и К. Słodowska et al. выполнили морфометрию ЛУС разной формы и предложили модификации этой классификации [10, 11]. При этом сведения о локальной топографии ЛУС, о топографических соотношениях ЛУС с близлежащими анатомическими структурами сердца и крупными присердечными сосудами содержатся в единичных работах [12–15], но они носят описательный характер и не подтверждаются результатами морфометрии. Это снижает степень воспроизводимости результатов и является предпосылкой для межисследовательских расхождений.

Цель работы – по результатам морфометрического изучения секционного материала дать характеристику типичному положению и вариантам локальной топографии левого ушка условно-нормального сердца взрослого человека.

Материал и методы

Дизайн исследования – одномоментное (поперечное) наблюдательное, простое слепое (маскированное). Материалом для исследования послужили анатомические препараты сердца мужчин и женщин 35–89 лет ($n = 54$). Препараты были по-

лучены из патоморфологических отделений клинических баз Уральского государственного медицинского университета (УГМУ) в соответствии с соглашениями о сотрудничестве и принадлежали умершим, тела которых не были востребованы для захоронения; возможность получения информированного согласия отсутствовала. При работе с секционным материалом учитывали требования ст. 5 8-ФЗ «О погребении и похоронном деле» от 12.01.1996 (с изм. и доп. от 01.01.2017). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 20 ноября 2020 г.). Персональные данные, в том числе анамнез и результаты клинического и параклинического обследования пациентов, препараты которых изучали, не были известны исследователям. На всех этапах выполнения работы исследователи имели информацию лишь о том, соответствует ли конкретный препарат критериям формирования выборочной совокупности. Отбор препаратов производил патолог, который руководствовался этими критериями, но в исследовании не участвовал.

Критерии включения в выборочную совокупность: 1) смерть от «несердечного» заболевания; 2) типичное левостороннее положение сердца; 3) внешне обычно сформированное сердце; 4) масса сердца 200–400 г. Критерии ограничения: 1) при аутопсии желудочков: макроскопические признаки осложнений ишемической болезни сердца, пороков сердца, поражений клапанов сердца, кардиомиопатий, перенесенных операций на сердце; 2) криптогенный инсульт, при котором вскрывали ЛУС в поисках источника тромбоэмболии; 3) технические погрешности: повреждение ЛУС при вскрытии, деформация препарата при фиксации, дефектное заполнение силиконом.

Препараты хранили в 1%-м формалине от нескольких часов до пяти суток, после этого в течение нескольких суток промывали в холодной проточной воде. Морфометрию выполняли на влажных препаратах, на которых за счет заполнения полости левого предсердия (ЛП) силиконом моделировали фазу диастолы ЛП¹. Для этого левый желудочек и правое предсердие тампонируют ватой, полость ЛП через устье правой верхней легочной вены (ПВЛВ) заполняли жидким силиконом Super Mold 10 с отвердителем в соотношении 100:2. Принимая во внимание, что в фазу диастолы давление в ЛП равно нулю, силикон заливали в ЛП без нагнетания давления. На время отвердевания силикона препараты подве-

шивали так, чтобы нижняя стенка ЛП образовывала с горизонтальной плоскостью угол в 10–20°, что было максимально приближено к положению сердца у человека, находящегося в ортоградном положении. После отвердевания силикона с поверхности ЛП препарированием удаляли ткани средостения, препарировали кровеносные сосуды, расположенные в венечной борозде, а также косую вену ЛП, при облитерации известную как складка Маршалла.

Морфометрию выполняли электронным штангенциркулем ШЦЦ-1-250-0,01 (Челябинский инструментальный завод; точность 0,03мм). Измеряли кратчайшие расстояния от основания ЛУС до следующих анатомических образований: верхушки сердца, легочного ствола, восходящей части аорты, овальной ямки, устьев полых и легочных вен, до левой венечной артерии, а также до середины венечного синуса. Под серединой венечного синуса имели в виду условную точку, расположенную на его верхнем крае на одинаковом расстоянии от устья венечного синуса до устья косой вены ЛП либо (при ее облитерации) до соединения венечного синуса со складкой Маршалла. Наиболее близкий к телу ЛП проксимальный по кровотоку участок ЛУС считали его основанием, наиболее дистальный участок – верхушкой ЛУС. Самую переднюю точку верхней полуокружности основания левого ушка сердца при измерениях использовали в качестве нулевой точки (рис. 1).

Соответствие распределения значений нормальному закону оценивали с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Если хотя бы в одной из сравниваемых групп распределение отличалось от нормального, результаты представляли в виде медианы, 25 и 75 перцентилей ($Me [Q1-Q3]$), крайних значений. Определяли коэффициент вариации (Cv), а также 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) для среднего выборочного значения. Сравнение среднего значения с медианой позволяло оценить степень асимметрии распределения значений. При множественных сравнениях применяли H-критерий Краскела – Уоллиса. Если критерий выявлял статистически значимые различия, переходили к процедуре попарного сравнения, для чего использовали критерий Тьюки, в противном случае принимали нулевую гипотезу о равенстве средних. Для корреляционного анализа использовали критерий Спирмена (R_s). Значимость различия долей (частот встречаемости вариантов) оценивали при помощи односто-

¹ Способ изготовления слепка левого предсердия в фазу диастолы / А.А. Якимов, А.А. Гапонов. Приоритетная справка 2021112528 от 28.04.2021.

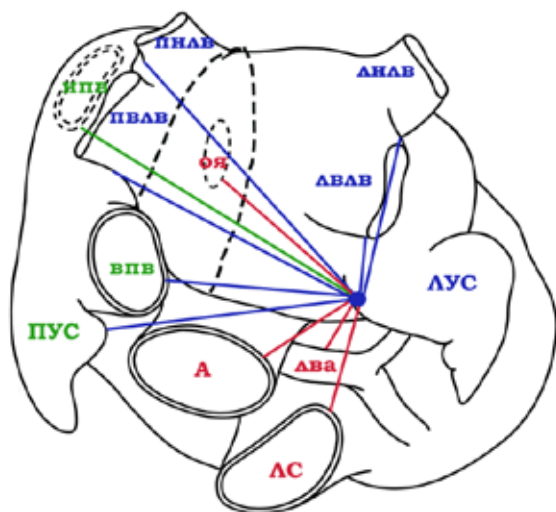


Рис. 1. Параметры морфометрической топографии ЛУС (схема). Вид на предсердный комплекс сердца сверху и несколько спереди.

А – аорта; ЛС – легочный ствол; ЛУС – левое ушко сердца; ПУС – правое ушко сердца; ОЯ – овальная ямка; ЛВА – левая венечная артерия; ВПВ – верхняя полая вена (устье); НПВ – нижняя полая вена (устье); ПВЛВ – правая верхняя ЛВ (устье); ПНЛВ – правая нижняя ЛВ (устье); ЛВЛВ – левая верхняя ЛВ (устье); ЛНЛВ – левая нижняя ЛВ (устье)

Fig. 1. Parameters of the morphometric topography of the left atrial appendage (ЛУС). Atrial complex of the heart, anterosuperior view (diagram).

А – aorta; ЛС – pulmonary trunk; ЛУС – left atrial appendage; ПУС – right atrial appendage; ОЯ – oval fossa; ЛВА – left coronary artery; ВПВ – superior vena cava (mouth); НПВ – inferior vena cava (mouth); ПВЛВ – right upper pulmonary vein (mouth); ПНЛВ – right lower pulmonary vein (mouth); ЛВЛВ – left upper pulmonary vein (mouth); ЛНЛВ – left lower pulmonary vein (mouth)

роннего t-теста. Уровень значимости α принимали равным 0,05.

Результаты

Расстояние от ЛУС до верхушки сердца варьировало в широких пределах, от 61 до 115 мм ($87 \pm 13,1$ мм, Ме 88,2 мм), что было обусловлено, прежде всего, различиями в длине желудочкового комплекса. Расстояние между основаниями левого и правого ушек сердца составляло от 33,2 до 65 мм ($49,7 \pm 7,0$ мм, Ме 50,3 мм). Анатомические структуры сердца, смежные с ЛП, находились на разном расстоянии от основания ЛУС (таблица). Распределение параметров, представленных в таблице, за исключением расстояния от ЛУС до легочного ствола, было нормальным. При дисперсионном анализе и дальнейшем попарном сравнении этих параметров установлено, что они различались между собой ($N = 274, p = 0,0$). Исключением явились расстояния от ушка до восходящей части аорты и до венечного синуса, расположенного на задней стенке ЛП ($p = 0,59$).

Расстояние до устья ВПВ превышало расстояние до аорты в среднем на 16 % ($p = 0,0003$). По сравнению с устьем ВПВ ОЯ находилась в 1,25 раза ($p = 0,00026$), а устье нижней полой вены – в 1,5 раза дальше ($p = 0,00026$) от ЛУС.

В 43 % случаев устье ЛВЛВ располагалось выше устья ЛУС, в 57 % случаев они находились на одном уровне ($p = 0,07$). Устья всех четырех ЛВ находились на разном расстоянии от ЛУС ($N = 166,4, p = 0,0$), ближе всего находилась ЛВЛВ, наиболее далеко – ПНЛВ (рис. 2). По взаимному положению ЛУС и ЛВЛВ выборочная совокупность разделилась на две подгруппы. В первой (28 препаратов из 47, 59,6 %) передняя стенка ЛВЛВ у ее впадения в ЛП тесно соприкасалась с верхним краем ЛУС, какое-либо расстояние между этой веной и ЛУС снаружи отсутствовало, этим было обусловлено нулевое значение медианы данного показателя (см. рис. 2). Во второй подгруппе (19 из 47) ЛВЛВ находилась на расстоянии от 2,7 до 12,7 мм от ЛУС ($8,1 \pm 4,72$ мм, Ме 7,2 мм). При сравнении долей установлено, что различия между ними статисти-

Морфометрические параметры расстояний от левого ушка сердца до анатомических структур сердца, смежных с ЛП

Distances from the left atrial appendage to the left atrium adjacent structures

| Расстояние | М \pm σ , мм | 95% ДИ, мм | Ме [Q1–Q3], мм | Крайние значения, мм | С _v , % |
|------------------------------|-----------------------|------------|------------------|----------------------|--------------------|
| До устья ВПВ | 36,4 \pm 8,1 | 34,1–38,7 | 35,7 [31,0–40,9] | 14,6–58,0 | 22 |
| До устья НПВ | 55,5 \pm 8,7 | 53,1–58,0 | 55,4 [49,5–60,9] | 38,0–77,0 | 16 |
| До ОЯ | 45,2 \pm 6,0 | 43,5–46,8 | 45,1 [41,8–50,1] | 29,8–55,0 | 13 |
| До середины венечного синуса | 29,4 \pm 6,9 | 27,2–31,7 | 29,0 [22,6–34,0] | 16,6–44,0 | 23 |
| До восходящей части аорты | 30,4 \pm 6,4 | 28,6–32,2 | 30,1 [26,9–33,8] | 11,8–45,0 | 21 |
| До легочного ствола | 10,4 \pm 9,3 | 7,6–13,2 | 9,6 [1,4–15,2] | 0–45,0 | 89 |

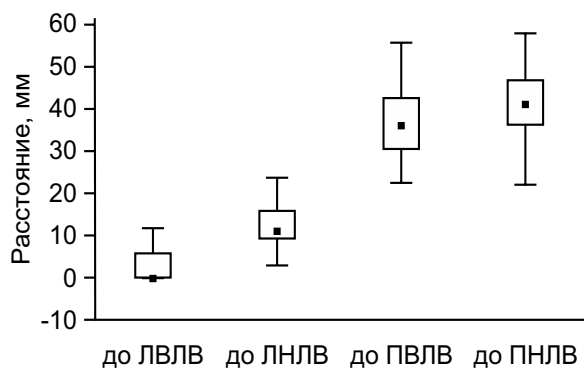


Рис. 2. Расстояние от основания левого ушка сердца до устьев легочных вен (черные квадраты – Ме, «ящички» – Q1–Q3, «усы» – крайние значения)

Fig. 2. Distances from the base of the left atrial appendage to the orifices of the pulmonary veins (ЛВЛВ – upper left, ЛНЛВ – lower left, ПВЛВ – upper right, ПНЛВ – lower right; black squares – medians, «boxes» – interquartile ranges, «whiskers» – extreme values)

чески значимы ($p = 0,03$). Расстояние от ЛУС до ЛНЛВ ($N = 0,83$, $p = 0,36$), ПВЛВ ($N = 2,24$, $p = 0,13$) и ПНЛВ ($N = 1,2$, $p = 0,27$) на тех препаратах, у которых стенка ЛВЛВ тесно контактировала с ЛУС, при сравнении со значениями аналогичных расстояний во второй подгруппе оказалось одинаковым.

Корреляционный анализ показал, что длина желудочкового комплекса коррелировала с расстоянием от ЛУС до ЛНЛВ ($R_s = 0,31$, $p = 0,039$) и ПНЛВ ($R_s = 0,29$, $p = 0,046$). Из топографических параметров структур, смежных с ЛП, единственным параметром, который зависел от длины желудочкового комплекса, было расстояние от ЛУС до НПВ ($R_s = 0,43$, $p = 0,002$). Расстояния от ЛУС до устьев полых вен, медиальной и задней стенок ЛП коррелировали как между собой, так и с расстояниями до устьев правых легочных вен. Для расстояний от ЛУС до НПВ и до ОЯ была характерна самая сильная корреляционная связь ($R_s = 0,69$, $p = 0,000$). Также установлено, что по мере увеличения расстояния между ушками сердца возрастало расстояние от ЛУС до устья ВПВ ($R_s = 0,39$, $p = 0,005$).

На 14 препаратах верхушка ЛУС была ориентирована вверх, к легочному стволу, на 17 – медиально, и ушко располагалось своей длинной осью вдоль венечной борозды. Чаще всего (в 23 случаях из 54, 42,6 %) верхушка ЛУС была направлена вниз, вдоль передней межжелудочковой борозды. У группы сердец с верхушкой ЛУС, обращенной вверх, расстояние от основания ЛУС до ВПВ было больше, чем при медиально-ориентированной верхушке ($p = 0,001$). Левая венечная артерия всегда проходила снизу от основания ЛУС. На

двух препаратах эта артерия тесно прилегала к ЛУС, но в большинстве случаев между ними находилась жировая ткань, и расстояние от артерии до основания ЛУС составляло от 2,63 до 18,74 мм ($Me = 10$ мм).

Обсуждение

В проведенном исследовании даны характеристики морфометрической топографии ЛУС, установлено, что оно находилось на одинаковом расстоянии от восходящей части аорты и расположенного на задней стенке ЛП венечного синуса. Конкретизировано взаимное положение ЛУС и левой венечной артерии, описаны варианты возможного положения верхушки ЛУС. Наиболее частым вариантом ориентации верхушки ЛУС было ее направление вниз, вдоль передней межжелудочковой борозды, что согласуется с результатами, полученными при исследовании фетального материала [12]. Основываясь на анализе литературы, Е.В. Чаплыгина и соавт. также считали нисходящее направление верхушки ЛУС наиболее типичным [15]. Однако есть данные, что верхушка ЛУС чаще всего ориентирована вперед и вверх [4, 8]. Вероятно, эти противоречия отражают индивидуальную изменчивость анатомии сердца.

Одним из важных параметров при выполнении транссептального доступа в ЛП является расстояние от ОЯ до устья ЛУС. По данным Н. Üçerler et al., оно составляет $27,5 \pm 5,5$ мм [16], а по нашим данным – в 1,5 раза больше. Эти различия можно объяснить двумя причинами. Во-первых, в настоящем исследовании морфометрию выполняли от правопредсердной поверхности овальной ямки до наружной поверхности основания ЛУС, тогда как Н. Üçerler et al. – по внутренней поверхности ЛП. Во-вторых, исследователи [16] проводили измерения на препаратах, которые фиксировали без контроля давления и степени наполнения ЛП, тогда как мы измеряли препараты, на которых за счет введения полимера была смоделирована фаза диастолы ЛП.

Изучив ЛП методом компьютерной томографии, W. Wongcharoen et al. и Y. Wang et al. описали три варианта положения устья ЛУС по отношению к устью ЛВЛВ (на одном уровне, выше устья ЛВЛВ и ниже него) и установили, что чаще всего (в 64 % случаев) встречался вариант, при котором устье ЛУС находилось на одном уровне с устьем ЛВЛВ [9, 17]. В другой работе, выполненной на секционном материале, исследователи обнаружили только два варианта положения: в 55,4 % случаев устье ЛУС находилось ниже устья ЛВЛВ, в 44,6 % случаев они были на одном

уровне ($p = 0,11$) [14]. Эти данные хорошо согласуются с результатами настоящего исследования. Расположение устья ЛУС выше устья ЛВЛВ мы не встречали.

Данные литературы о величине расстояний от ЛУС до левых ЛВ противоречивы. В работе A. Zabówka et al. установлено, что расстояние от ушка до ЛВЛВ (28,5 мм) больше, чем до ЛНЛВ (17,8 мм) [18], в то время как в настоящем исследовании показано обратное: наиболее близко к ЛУС находилась ЛВЛВ. Среднее расстояние между ЛУС и ЛВЛВ составило 11,1 мм [19]. Н. Üçerler et al. отметили, что эти структуры находились на меньшем расстоянии друг от друга (7,7 мм) [16]. Данные этих исследователей согласуются с нашими результатами, полученными при морфометрии тех препаратов, на которых ЛУС и ЛВЛВ располагались на некотором (ненулевом) расстоянии друг от друга (Ме 7,2 мм). Важно отметить, что почти в 60 % случаев ЛВЛВ вплотную примыкала к основанию ЛУС. Такая анатомическая особенность клинически важна, так как может создать трудности при установке окклюдера и при клипировании устья ушка. Известно, что из четырех легочных вен эктопические водители ритма чаще всего локализуются в миокарде ЛВЛВ [5], и потому зона около устья этой вены является частым объектом вмешательств при абляциях. Манипуляции на устье ушка при его тесном соседстве с ЛВЛВ могут привести к повреждению ее замыкательного аппарата. При эндоскопических исследованиях ЛП методом транслюминации установлено, что участки околоушковой зоны, расположенные на 1 часе и на 7–11 часах условного циферблата с центром в устье ЛУС, закономерно были истонченными (гипомускулярными или безмышечными) [20]. Наличие таких участков на препаратах, у которых основание ЛУС и ЛВЛВ находятся в непосредственной близости друг к другу, создает высокий анатомический риск перфорации стенки ЛП и гемотампонады полости перикарда при внутрипредсердных манипуляциях.

Результаты корреляционного анализа показали, что длина желудочкового комплекса не является надежным параметром для прогнозирования вариантов положения ЛУС. Более сильные корреляционные связи были характерны для значений расстояний между структурами предсердного комплекса: ОЯ, устьями полых и легочных вен, а также восходящей части аорты. Из литературы известно, что предсердия и желудочки происходят из разных сегментов эмбрионального трубчатого сердца, и механизмы регуляции их роста и развития во многом различаются [21]. Кроме того, предсердия и желудочки находятся в разных гемодинамических условиях. Следователь-

но, большее количество корреляционных пар для параметров предсердного комплекса и большая сила связи в них по сравнению с параметрами желудочкового комплекса онтогенетически и функционально обусловлены.

Заключение

В исследовании изучены варианты положения верхушки ЛУС, варианты синтопии ЛУС и ЛВЛВ. Впервые на реальной анатомической модели диастолы ЛП нормального сердца взрослого человека определены средние и медианные значения для расстояний от основания ЛУС до важнейших структур предсердного комплекса и присердечных сосудов, установлены диапазоны вариации этих значений, показаны количественные соотношения морфометрических параметров и проанализированы корреляционные связи между ними. Результаты предлагаем использовать как референсные значения для конкретизации понятия «анатомическая норма» в кардиоморфологии, а также для математического и геометрического моделирования левого предсердия.

Список литературы / References

1. Patti G., Pengo V., Marcucci R., Cirillo P., Renda G., Santilli F., Calabrò P., de Caterina A.R., Cavalari I., Ricottini E., ... Working Group of Thrombosis of the Italian Society of Cardiology. The left atrial appendage: From embryology to prevention of thromboembolism. *Eur. Heart. J.* 2017;38(12):877–887. doi: 10.1093/eurheartj/ehw159
2. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Фатулаев З.Ф., Климчук И.Я., Мироненко М.Ю., Диасамидзе К.Э., Санакоев М.К., Шварц В.А. Методика операции «Лабиринт ПБ» в хирургии фибрилляции предсердий, осложненной аритмогенной митральной недостаточностью. *Анналы аритмол.* 2020;17(2):68–83. doi: 10.15275/annaritm.2020.2.1
3. Bockeria L.A., Bockeria O.L., Fatulaev Z.F., Klimchuk I.Ya., Mironenko M.Yu., Diasamidze K.E., Sanakoev M.K., Shvartz V.A. Maze PAB method in surgery for atrial fibrillation complicated by arrhythmogenic mitral regurgitation. *Annaly aritmologii = Annals of Arrhythmology.* 2020;17(2):68–83. [In Russian]. doi: 10.15275/annaritm.2020.2.1
3. Овчаренко Т.А., Круговихин Д.А., Старчик Д.А. Особенности строения левого ушка при различных формах сердца у женщин пожилого возраста. *Ж. анатомии и гистопатол.* 2018;7(2):58–62. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-2-58-62
4. Ovcharenko T.A., Krugovikhin D.A., Starchik D.A. Features of the left auricle with various heart shape among aged women. *Zhurnal anatomii i gis-topatologii = Journal of Anatomy and Histopathology.*

- 2018;7(2):58–62. [In Russian]. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-2-58-62
4. Stepanchuk A.P., Royko N.V., Fylenko B.M., Pryshlyak A.M. Morphofunctional purpose of human atrial auricles. *World of Medicine and Biology*. 2018;14(3):185–189. doi: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-185-189
5. Whiteman S., Saker E., Courant V., Salandy S., Gielecki J., Zurada A., Loukas M. An anatomical review of the left atrium. *Translational Research in Anatomy*. 2019;17:100052. doi: 10.1016/j.tria.2019.100052
6. Старчик Д.А. Конституционально-типологические и структурные характеристики предсердий у женщин зрелого возраста. *Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова*. 2016;11(1):101–103.
- Starchik D.A. Constitutional features of heart valves in women at a mature age. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni Nikolaya Ivanovicha Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2016;11(1):101–103. [In Russian].
7. Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца. М.: Медицина, 1987. 288 с.
- Mikhailov S.S. Clinical anatomy of the heart. Moscow: Meditsina, 1987. 288 p. [In Russian].
8. Beigel R., Wunderlich N.C., Ho S.Y., Arsanjani R., Siegel R.J. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2014;7(12):1251–1265. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.08.009
9. Wang Y., di Biase L., Horton R.P., Nguyen T., Morhanty P., Natale A. Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010;21(9):973–982. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01814.x
10. Mumin A., Olabu B., Kaisha W., Saidi H., Ogeng'o J. Morphology of the left atrial appendage: prevalence and gender difference in a Kenyan population. *Journal of Morphological Sciences*. 2018;35(1):48–53. doi: 10.1055/s-0038-1660488
11. Słodowska K., Szczepanek E., Dudkiewicz D., Hołda J., Bolechała F., Strona M., Lis M., Batko J., Koziej M., Hołda M.K. Morphology of the left atrial appendage: Introduction of a new simplified shape-based classification system. *Heart, Lung and Circulation*. 2021;30(7):1014–1022. doi: 10.1016/j.hlc.2020.12.006
12. Филиппова Е.С. Вариантная анатомия ушек сердца плода человека 21–26 недель развития. *Морфология*. 2008;133(2):142b.
- Filippova E.S. Variant anatomy of heart auricles in fetuses at 21–26 weeks of gestation. *Morfologiya = Morphology*. 2008;133(2):142b. [In Russian].
13. Hołda M.K., Hołda J., Strona M., Koziej M., Klimek-Piotrowska W. Blood vessels and myocardial thickness within the left atrial appendage isthmus line. *Clin. Anat.* 2018;3:1024–1030. doi: 10.1002/ca.23242
14. Panyawongkhanti M., Fuktongphan P., Chentanez V. Morphometric study of the left atrial appendage related to closure device deployment: a cadaveric study in Thai population. *Folia Morphol. (Warsz)*. 2020;79(1):79–85. doi: 10.5603/FM.a2019.0066
15. Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Евтушенко А.В., Каракозова Е.А., Маркевич А.В., Швырев А.А., Санькова И.В. Прикладные аспекты анатомического строения левого предсердия сердца человека. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2015;(5):146–155.
- Chaplygina E.V., Kaplunova O.A., Evtushenko A.V., Karakozova E.A., Markevich A.V., Shvyrev A.A., San'kova I.V. Applied aspects of the anatomical structure of the human's heart left atrium. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2015;(5):146–155. [In Russian].
16. Üçerler H., Aktan İkiz Z.A., Özgür T. Human left atrial appendage anatomy and overview of its clinical significance. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2013;13(6):566–572. doi: 10.5152/akd.2013.181
17. Wongcharoen W., Tsao H.M., Wu M.H., Tai C.T., Chang S.L., Lin Y.J., Lo L.W., Chen Y.J., Sheu M.H., Chang C.Y., Chen S.A. Morphologic characteristics of the left atrial appendage, roof, and septum: Implications for the ablation of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006;17(9):951–956. doi: 10.1111/j.1540-8167.2006.00549.x
18. Zabówka A., Jakiel M., Bolechała F., Jakiel R., Jasińska K.A., Hołda M.K. Topography of the oblique vein of the left atrium (vein of Marshall). *Kardiol. Pol.* 2020;78(78):688–693. doi: 10.33963/KP.15318
19. Su P., McCarthy K.P., Ho S.Y. Occluding the left atrial appendage: anatomical considerations. *Heart*. 2008;94(9):1166–1170. doi: 10.1136/hrt.2006.111989
20. Гапонов А.А., Якимов А.А. Анатомия гипомускулярных и безмышечных участков в зоне устья левого ушка сердца. *Вестн. нов. мед. технол. Электронное издание*. 2021;15(4):89–93. doi: 10.24412/2075-4094-2021-4-3-3
- Gaponov A.A., Iakimov A.A. Anatomy of the hypomuscular and unmuscular sites around the left atrial appendage ostium. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie = Journal of New Medical Technologies. eEdition*. 2021;15(4):89–93. [In Russian]. doi: 10.24412/2075-4094-2021-4-3-3
21. Buijtendijk M.F.J., Barnett P., van den Hoff M.J.B. Development of the human heart. *Am. J. Med. Genet.* 2020;184:7–22. doi: 10.1002/ajmg.c.31778

Сведения об авторах:

Антон Александрович Гапонов, ORCID: 0000-0002-6681-7537, e-mail: gagaponov@gmail.com

Андрей Аркадьевич Якимов, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8267-2895, e-mail: ayakimov07@mail.ru

Information about the authors:

Anton A. Gaponov, ORCID: 0000-0002-6681-7537, e-mail: gagaponov@gmail.com

Andrei A. Yakimov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8267-2895, e-mail: ayakimov07@mail.ru

Поступила в редакцию 23.11.2021

После доработки 20.12.2021

Принята к публикации 11.01.2022

Received 23.11.2021

Revision received 20.12.2021

Accepted 11.01.2022

Оригинальное исследование / Research article

Исследование влияния окисленного декстрана на процессы фиброзирования в печени крыс при токсических гепатозах и циррозе печени

М.А. Карпов^{1,2}, В.Д. Клочин¹, В.А. Шкурупий^{1,2}

¹ *ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

² *Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Резюме

Цель исследования – изучить противοфибротическую эффективность окисленного декстрана (ОД) при пост-токсическом остром, хроническом гепатозах и циррозе печени. **Материал и методы.** 150 самцам крыс породы Wistar массой 280–320 г интраперитонеально вводили 50%-й масляный раствор CCl₄ из расчета 1 мл/кг массы тела животного и перорально – 6,5%-й водный раствор этилового спирта (40 мл на крысу в сутки), а также интраперитонеально – по 2 мл 5%-го водного раствора ОД с молекулярной массой 40 кДа. Раствор CCl₄ вводили один раз в день, раствор этилового спирта – в течение трех дней. Одна группа животных получала раствор ОД с первого дня после токсикантов в течение 60 суток, другая – с 30-х по 90-е сутки. Токсиканты отменяли на 60-е сутки. Еще одной группе крыс в течение 60 дней вводили токсиканты и после их отмены до 90-х суток вводили только ОД. Контролем служили животные, которым 60 суток вводили только токсиканты, а также интактные крысы. **Результаты и их обсуждение.** У животных, которым вводили токсиканты, и получавших ОД с 60-х суток, наблюдали гепатоциты в состоянии вакуольной дистрофии и некроза, микрофиброз; в перипортальных и межлобулярных зонах коллагена было существенно больше. Кроме того, наблюдали так называемые ложные дольки из гепатоцитов в период с 60-х до 90-х суток после введения токсикантов. Включение ОД в лечение уменьшало содержание коллагена в паренхиме печени в целом, особенно – в перипортальных зонах, но более всего (до 5-кратного увеличения) – в междольковых пространствах по сравнению с животными, не получавшими ОД. Это свидетельствует о высокой антифибротической эффективности ОД при остром и хроническом гепатозах, а также циррозе печени.

Ключевые слова: крысы, печень, острый гепатоз, хронический гепатоз, цирроз печени, окисленный декстран, гепатопротекция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Карпов М.А., e-mail: karpov-ma@mail.ru

Для цитирования: Карпов М.А., Клочин В.Д., Шкурупий В.А. Исследование влияния окисленного декстрана на процессы фиброзирования в печени крыс при токсических гепатозах и циррозе печени. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(1):49–55. doi: 10.18699/SSMJ20220105

Research on the oxidized dextran effect on fibrosis in the liver of rats with toxic hepatitis and liver cirrhosis

М.А. Karpov^{1,2}, V.D. Klochin¹, V.A. Shkurupiy^{1,2}

¹ *Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52*

Abstract

The aim of the study was to investigate the anti-fibrotic efficacy of oxidized dextran (OD) in post-toxic acute, chronic hepatitis and liver cirrhosis. **Material and methods.** 150 male Wistar rats weighing 280–320 g were injected intraperitoneally with 50 % CCl₄ oil solution (1 ml/kg b.w.) and per os with 6.5 % aqueous solution of ethyl alcohol (40 ml per rat per day), as well as intraperitoneally – 2 ml of 5 % aqueous solution of oxidized dextran (OD) with a molecular weight of 40 kDa to the animal. The CCl₄ solution has been injected once daily, the ethyl alcohol aqueous 6.5 % solution for 3 days. One group of rats has been injected with OD solution for 60 days till the first day after toxicants introduction. Another group has been administered with OD from the 30th days after the toxicants introduction to the 90th day. Toxicants were canceled on the 60th day. The third group of rats has been injected with toxicants for 60 days, and after toxicant cancel only OD has been injected for 30 days until the 90th day. The control group has been injected only with toxicants for 60 days, and there was still an “intact” control. **Results and discussion.** In animals that were injected with toxicants, and received OD from the 60th day, hepatocytes in a state of vacuolar degeneration and necrosis, microfibrosis were observed. But there was much more collagen in the periportal and interlobular zones. In addition, the so-called, false lobules from hepatocytes have been revealed in the period from 60 to 90 days after the introduction of toxicants. The OD introducing in treatment reduced the collagen content in the liver parenchyma as a whole, especially in the periportal zones, but most of all (up to 5 times) in the interlobular spaces as compared with animals that did not receive OD. This indicates a high antifibrotic efficacy of OD in acute, chronic hepatitis and cirrhosis of the liver.

Key words: rats, liver, acute hepatitis, chronic hepatitis, liver cirrhosis, oxidized dextran, hepatoprotection.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Karpov M.A., e-mail: karpov-ma@mail.ru

Citation: Karpov M.A., Klochin V.D., Shkurupiy V.A. Research on the oxidized dextran effect on fibrosis in the liver of rats with toxic hepatitis and liver cirrhosis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):49–55. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220105

Введение

Печень выполняет многочисленные функции, в том числе осуществляя детоксикацию ксенобиотиков. Это может быть сопряжено с развитием деструктивных процессов в гепатоцитах их метаболитами и, как следствие, постнекротического фиброзирования органа. Полагают, что постнекротический фиброз – это основная причина фибротических осложнений в печени [1–3]. По данным ВОЗ, около двух миллиардов людей контактируют с промышленными токсикантами и около семидесяти шести миллионов заболевают от употребления алкоголя [4], что в 20 % случаев приводит к хронизации патологических процессов в печени, ее фиброзу и циррозу. За последние 20 лет смертность от токсических и алкогольных поражений печени достигла 59 % [5]. Но эффективных средств профилактики и лечения фиброза, цирроза печени не создано и поэтому они считаются необратимыми [6]. В этой связи исследования в данной области представляются актуальными.

Ранее нами показано существенное снижение фибротических осложнений при лечении туберкулезного гранулематоза у мышей окисленным декстраном (ОД) в составе композиции с изониазидом [2], при профилактике ОД птичьего вирусного гриппа АН5N1 [7] и образовании фиброзных спаек при спаечной болезни в брюшной полости

у крыс [8]. В экспериментах также установлены высокая биосовместимость и отсутствие токсичности у ОД [2, 9].

Цель исследования – изучить противофибротическую эффективность ОД и особенности ее проявления при посттоксическом остром, хроническом гепатозах и циррозе печени в эксперименте.

Материал и методы

Исследование проводили на 150 крысах-самцах породы Wistar с массой тела 280–320 г. Животные получены из вивария ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Эксперимент проводили в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и принципами гуманного обращения с лабораторными животными. Крыс содержали при оптимальном температурном режиме, они имели свободный доступ к воде и пище.

Токсический гепатоз моделировали путем введения 50%-го раствора CCl₄ в оливковом масле (интраперитонеально) и 6,5%-го водного раствора этилового спирта (через поилку). Модель [10, 11] была модифицирована нами с целью снижения летальных исходов у крыс в ходе эксперимента.

Животные были разделены на пять групп. Крысам первой группы («нелеченые», $n = 30$) в первые сутки в брюшную полость вводили 50%-й масляный раствор CCl_4 из расчета 1 мл/кг массы тела, на вторые, третьи и четвертые сутки – 6,5%-й водно-спиртовой раствор (40 мл раствора в сутки в среднем). Введение токсикантов по данной схеме продолжали до 60-х суток включительно. Образцы печени нелеченых крыс забирали на 31-е, 61-е и 91-е сутки. Второй группе крыс по той же схеме назначали оба токсиканта, но после введения раствора CCl_4 на следующие сутки животные получали интраперитонеально по 2 мл 5%-го водного раствора ОД (молекулярная масса 40 кДа). Образцы печени получали на 31-е и 61-е сутки от начала эксперимента, в каждый срок от 10 крыс. Третьей группе крыс ($n = 20$) вводили оба токсиканта, но ОД начинали назначать только с 30-х суток. Животных выводили из эксперимента на 61-е и 91-е сутки. Четвертая группа ($n = 10$) с первых суток получала оба токсиканта по схеме (см. выше), затем начиная с 61-х суток по 90-е включительно им вводили только ОД. Пятая группа состояла из десяти «интактных» животных.

По окончании эксперимента крыс вводили в состояние наркоза (50 мг тилетамина и 50 мг золазепамы, разведенных в 10 мл воды для инъекций, из расчета 0,1 мл раствора на 100 г массы тела животного, внутримышечно). Животных декапитировали, получали образцы печени, фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, обезжировали в спиртах возрастающей концентрации и заключали в парафин. Из каждого образца на микротоме Microm HM 355S (Thermo Fisher Scientific, США) готовили по 4–6 срезов толщиной 5–6 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван Гизону.

Морфометрическое исследование печени проводили с использованием светового микроскопа AxioStar (Carl Zeiss, Германия) в соответствии с рекомендациями, изложенными в работах, посвященных методам теоретического обоснования морфометрии и их применению в практике морфологических исследований [12]. Объемные плотности коллагеновых волокон в междольковых пространствах и в перипортальных зонах печеночных долек определяли с помощью закрытых тестовых систем из 25 точек площадью 1600 мкм². Кроме того, определяли численные плотности фибробластов, клеток Ито и кровеносных сосудов, объемные плотности коллагена. Проводили корреляционный анализ морфометрических величин ряда исследованных параметров печени.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее ариф-

метическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m) и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты

Исследовали эффекты ОД в профилактическом режиме после введения токсикантов при остром и хроническом гепатозах (30 и 60 суток их введения), в режиме лечения ОД уже сформированного цирроза печени, начиная с 61-х суток после прекращения введения токсикантов до 90-х суток включительно. Основными признаками цирроза было формирование так называемых ложных долек наряду с фиброзом.

Во все периоды эксперимента в паренхиме печени наблюдали диффузно расположенные гепатоциты в состоянии вакуольной дистрофии и реже – некроза. У животных первой группы (нелеченых) через 30, 60 и 90 суток введения токсикантов в паренхиме печени наблюдали также диффузно расположенные микроволокна коллагена, видимо, в местах расположения ранее погибших гепатоцитов. Их количество несколько возрастало по мере увеличения длительности периода воздействия токсикантов (таблица). В печени через 30 суток наблюдали структурные проявления острого гепатоза. Спустя 60 суток развивался хронический гепатоз, а к концу этого периода наблюдали ложные дольки. Затем в период с 60-х по 90-е сутки количество их существенно увеличивалось, знаменуя формирование цирроза печени.

Содержание коллагена и количество фибробластов после воздействия токсикантов у крыс, не получавших ОД (1-я группа), значительно возрастало с увеличением времени от начала эксперимента (см. таблицу), так же как и количество клеток Ито. В целом численная плотность клеток Ито превышала таковую в «интактном» контроле в два раза (рисунок, а). Фибротические осложнения в паренхиме в целом были существенно меньшими, чем в ее междольковых и перипортальных пространствах, где содержание коллагена и до введения ОД было значительно большим (см. таблицу). Поэтому исследование эффектов от введения ОД было сосредоточено на особенностях процессов формирования фиброза в этих микроанатомических зонах печени.

Содержание коллагена в печени крыс в различные периоды формирования гепатозов и цирроза печени
 Collagen and fibroblast content in rat liver at various periods of hepatosis and liver cirrhosis formation

| Область исследования | Период после начала токсического воздействия (сут) | Нелеченые | ОД с 1-х суток | ОД с 30-х суток | ОД с 60-х суток |
|--|--|-------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Объемная плотность коллагена (Vv) | | | | | |
| Паренхима | 30 | 1,6 ± 0,29 | 0,6 ± 0,18* | – | – |
| | 60 | 2,2 ± 0,36 | 0,9 ± 0,21* | 1,0 ± 0,24* | – |
| | 90 | 2,4 ± 0,46 | – | 1,0 ± 0,30* | 1,7 ± 0,34 |
| Перипортальные зоны | 30 | 26,3 ± 1,25 | 19,1 ± 0,85* | – | – |
| | 60 | 56,7 ± 1,74 | 29,2 ± 1,20* | 30,6 ± 1,21* | – |
| | 90 | 54,4 ± 1,58 | – | 23,7 ± 0,95* | 21,0 ± 0,80* |
| Междольковые зоны | 30 | 14,1 ± 0,64 | 5,9 ± 0,54* | – | – |
| | 60 | 22,2 ± 0,76 | 7,5 ± 0,47* | 12,6 ± 0,69* | – |
| | 90 | 26,5 ± 0,86 | – | 6,4 ± 0,45* | 5,0 ± 0,50* |
| Численная плотность фибробластов (Nai) | | | | | |
| Перипортальные зоны | 30 | 18,8 ± 0,60 | 19,6 ± 0,56 | – | – |
| | 60 | 29,7 ± 0,58 | 12,2 ± 0,37* | 28,8 ± 0,67 | – |
| | 90 | 28,4 ± 0,77 | – | 15,4 ± 0,49* | 19,3 ± 0,45* |
| Междольковые зоны | 30 | 16,0 ± 0,55 | 10,3 ± 0,37* | – | – |
| | 60 | 23,6 ± 0,52 | 6,9 ± 0,27* | 12,5 ± 0,39* | – |
| | 90 | 16,5 ± 0,51 | – | 6,5 ± 0,24* | 8,1 ± 0,32* |

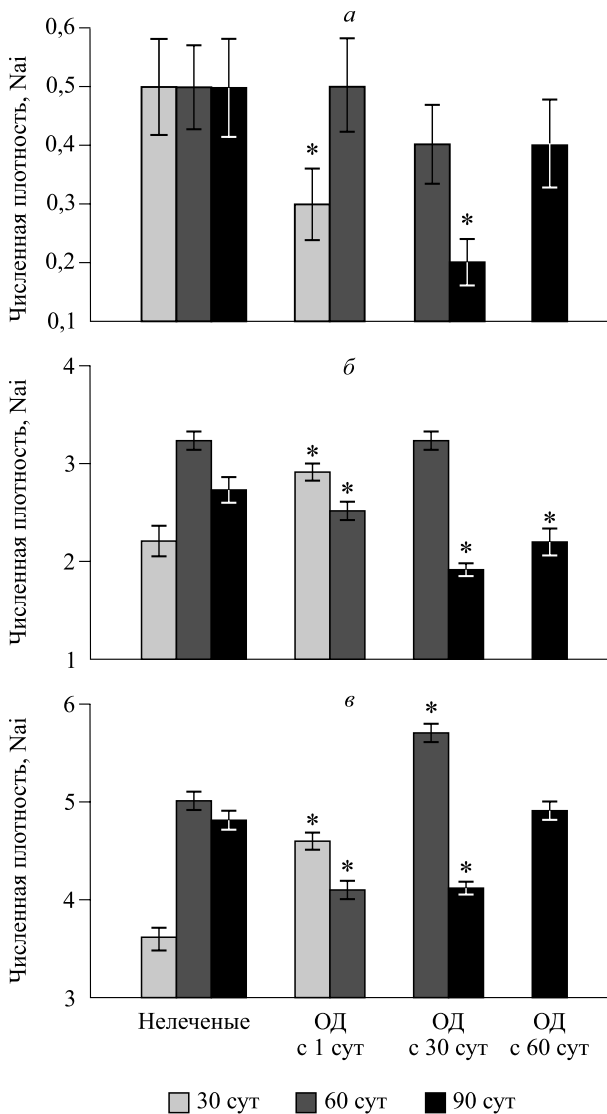
Примечание: * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля (нелеченых) статистически значимо при $p < 0,05$. Содержание коллагена в паренхиме интактных животных (Vv) составляло $0,40 \pm 0,10$.

Введение животным 2–4 групп ОД было сопряжено с уменьшением количества фибробластов (см. таблицу), механизм этого феномена не ясен. В перипортальных пространствах количество фибробластов и объем коллагена были значительно большими, чем в междольковых пространствах (см. таблицу). При этом численная плотность клеток Ито, за исключением крыс в третьей группе, оставалась повышенной, так же как и у первой группы животных (см. рисунок, а). В целом содержание коллагеновых волокон в паренхиме печени после введения крысам ОД уменьшалось. Возможно, это было обусловлено уменьшением численной плотности фибробластов (см. таблицу). Однако существенных корреляционных связей между величинами объемных плотностей коллагена и численных плотностей фибробластов в обеих исследованных зонах не обнаружено. Так, величина коэффициента корреляции между исследуемыми показателями у нелеченых крыс (1-я группа) в междольковых и перипортальных пространствах в зависимости от периода после введения токсикантов составляла от $-0,015$ до $-0,225$ ($p > 0,05$) в обеих исследованных зонах. У крыс 2–4 групп, получавших ОД, коэффициент корреляции не превышал $+0,282$ ($p > 0,05$). Лишь в перипортальных пространствах на 60-е сутки эксперимента у крыс, получавших ОД с первых суток (2-я группа), корреляционная

связь между численной плотностью фибробластов и объемной плотностью коллагена была значимой ($r = +0,330$, $p < 0,05$).

Клетки Ито обладают высокой генетической пластичностью и могут трансформироваться в разные типы клеток печени и, в частности, выполнять функцию фибробластов [13]. Гипотетически повышение содержания коллагена у нелеченых ОД крыс могло быть связано и с увеличением содержания клеток Ито в печени. Однако очевидно, что к уменьшению количества коллагена в печени после введения ОД клетки Ито не имели отношения. Об этом свидетельствует отсутствие взаимосвязи между численной плотностью клеток Ито и содержанием коллагена ($r \leq +0,211$, $p > 0,05$) во всех исследованных группах.

У животных второй группы профилактическое введение ОД начинали одновременно с введением токсикантов. К концу 30-х суток содержание коллагена в междольковых пространствах их печени было в 2,4 раза, а через 60 суток – в 3 раза меньше, чем в печени крыс, не получавших ОД (1-я группа) (см. таблицу), в перипортальных зонах – соответственно на 27 и 49 %. У крыс третьей группы, которым ОД начинали вводить через 30 суток после начала введения токсикантов и продолжали это делать вплоть до 90-х суток, объемная плотность коллагеновых волокон в междольковых пространствах к концу 60-х суток



Содержание клеток Ито (а), кровеносных сосудов в междольковых (б) и перипортальной (в) зонах в печени крыс в различные периоды формирования гепатозов и цирроза печени; численная плотность клеток Ито в печени интактных животных составляла $0,20 \pm 0,04$; * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля (нелеченых) статистически значимо при $p < 0,05$

Numerical density (Nai) of Ito cells (a), of blood vessels in the interlobular (б) and periportal regions (в) in rat liver at various periods of hepatosis and liver cirrhosis formation; numerical density of Ito cells in liver of intact rats was $0,20 \pm 0,04$; * $p < 0,05$ vs control (non-treated) rats

была на 43 %, а на 90-е сутки – в 4 раза меньше в сравнении с таковыми в группе нелеченых (1-я группа) животных (см. таблицу). В перипортальных областях через 60 суток содержание коллагеновых волокон уменьшилось на 46 %, к 90 суткам – в 2,3 раза. У крыс четвертой группы (с циррозом печени), которым в течение 60 суток вводили токсиканты, но в последние 30 суток (до

90-х) – только ОД, содержание коллагеновых волокон в междольковых пространствах и перипортальных зонах было меньше, чем у «нелеченых» крыс, в 5,3 и 2,6 раза соответственно (см. таблицу). Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что в условиях данного эксперимента ОД обладал выраженным антифибротическим действием в печени при остром, хроническом гепатозах и циррозе печени.

Представляет интерес, что же является иницирующим фактором изменения численности клеток Ито и фибробластов у крыс после введения токсикантов. Для этого исследовали корреляционные связи величин численности этих клеток с изменением размеров некротических локусов гепатоцитов. Обнаружили, что величина коэффициента корреляции между объемной плотностью локусов некрозов и численной плотностью клеток Ито у крыс 1–3 групп не превышала $+0,173$ во все периоды исследования ($p > 0,05$), у животных 4-й группы, получавших ОД после формирования цирроза, на 90-е сутки она составляла $+0,313$ ($p < 0,05$). Взаимосвязи между объемной плотностью локусов некрозов и численной плотностью фибробластов в междольковых областях печени у крыс во всех группах не обнаружено ($-0,137 \leq r \leq +0,067$, $p > 0,05$). В перипортальной области у животных 2–4 групп величины коэффициентов корреляции по тем же сравниваемым показателям не превышали $+0,111$ ($p > 0,05$), однако у «нелеченых» крыс (1-я группа) наблюдалась обратная значимая зависимость на 90-е сутки ($r = -0,312$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Инициация фиброза печени, возможно, опосредована макрофагами, активированными продуктами некроза гепатоцитов, а также синтезируемыми ими профибротическими цитокинами [14]. В качестве таковых можно рассматривать и клетки Купфера, и «пришлые» макрофаги. Ранее нами показано [1–3], что фиброз может формироваться и без деструктивных процессов, но при патологических состояниях, «несущих» в себе потенциальную угрозу их развития в органах. Видимо, фиброз является приспособительной реакцией, «направленной» на сохранение структурного гомеостаза [3], без очевидных механизмов контроля ее «достаточности». Вместе с тем привлекают внимание и обнаруженные существенные различия в проявлениях антифибротического эффекта введения ОД в разных микроанатомических зонах печени – междольковых и перипортальных (см. таблицу).

С учетом ранее полученных данных [7] очевидно, что антифибротический эффект ОД может быть детерминирован условиями эксперимента. Он дозозависим [7], что определяется возможностью проникновения ОД к местам сборки коллагена из тропоколлагена. ОД благодаря наличию альдегидных групп [15] может вступать в альдегид-альдегидные взаимодействия с молекулами тропоколлагена, образуя прочные связи и блокируя тем самым сборку коллагеновых волокон, которая происходит вне фибробластов – в интерстиции. Таким образом, видимо, имеет значение доступность тропоколлагена для молекул ОД. Согласно полученным нами данным, в печени крыс всех групп количество кровеносных сосудов в междольковых пространствах было больше, чем в перипортальных (см. рисунок, б, в). Видимо, вместе с увеличением возможности контакта ОД с тропоколлагеном в связи с вновь образованными кровеносными сосудами и синусоидальными капиллярами в указанных микроанатомических зонах это явилось фактором, обеспечившим повышение антифибротической эффективности ОД в междольковых пространствах по сравнению с перипортальными зонами. Об этом свидетельствуют и полученные нами ранее данные: наиболее эффективными по антифибротическому эффекту были максимальные дозы ОД [7, 8], при которых выявили снижение фиброзирования органов у мышей (в 4 раза в печени и более чем в 8 раз в легких).

Заключение

Согласно изложенному выше следует, что фиброзирование печени при гепатозах и циррозе печени реализуется преимущественно в ее междольковых и перипортальных областях, имеет слабую связь с процессами некроза в паренхиме печени. ОД является эффективным антифибротическим средством при посттоксических осложнениях острого, хронического гепатозов и цирроза печени. ОД прямо не влияет на процессы регуляции численности клеток Ито, фибробластов, но, видимо, «блокирует» формирование коллагеновых волокон из тропоколлагена. Этот антифибротический эффект ОД дозозависим и структурно-топологически детерминирован. Механизмы антифибротического и прочих эффектов ОД требуют дальнейших исследований.

Список литературы

1. Шкурупий В.А., Ким Л.Б., Потапова О.В., Шаркова Т.В., Пуяткина А.Н., Никонова И.К. Исследование фибротических осложнений и концентрации гидроксипролина в печени мышей

в разные периоды развития генерализованного БЦЖ-гранулематоза. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2014;157(4):463–467.

2. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. М.: РАМН, 2007. 536 с.

3. Шкурупий В.А., Ким Л.Б., Ковнер А.В., Черданцева Л.А. Соединительная ткань и проблемы ее патологических состояний. *Бюл. сиб. мед.* 2017;16(4):75–85. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-75-85

4. Азжаргал Б., Батбаатар Г., Бира Н. Сравнительный анализ некоторых лабораторных показателей при алкогольном и вирусных гепатитах. *Сиб. мед. ж. (Иркутск)*. 2013;118(3):38–40.

5. Shield K.D., Rylett M., Rehm J. Public health successes and missed opportunities: Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region, 1990–2014. Copenhagen: WHO/Europe, 2015. 88 p.

6. Буко В., Лукивская О., Белоновская Е. Перспективы противofiброзной терапии хронических заболеваний печени. *Наука и инновации*. 2013;130(12):56–60.

7. Шкурупий В.А. Цитоморфологические аспекты патогенеза вирусного гриппа и его неспецифической профилактики. Новосибирск: Наука, 2019: 257 с.

8. Карпов М.А., Шкурупий В.А., Троицкий А.В. Исследование эффективности средства и способа профилактики спаек в брюшной полости крыс. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2021;171(4):418–423. doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-4-418-423

9. Шкурупий В.А., Потапова О.В., Шаркова Т.В., Шестопалов А.М., Троицкий А.В. Влияние профилактического введения окисленного декстрана на процессы повреждения и репаративной регенерации в печени мышей после их инфицирования вирусом гриппа А/Н5N1. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2014;158(10):485–490.

10. Волчек В.С., Сотникова В.В., Колесникова К.И., Дохов О.В. Использование токсического действия тетрахлорметана при индуцировании экспериментального цирроза печени у кроликов и крыс. *Актуал. науч. исслед. в соврем. мире*. 2018;(11-6):124–128.

11. Скуратов А.Г., Лызииков А.Н., Воропаев Е.В., Ачинович С.Л., Осипов Б.Б. Экспериментальное моделирование токсического повреждения печени. *Пробл. здоровья и экол.* 2011; 4(30):27–33.

12. Weibel E.L. Stereological methods. Practical methods for biological morphometry. London: Academic Press, 1979. 415 p.

13. Kordes C., Bock H., Reichert D., May P., Häussinger D. Hepatic stellate cells: current state and open questions. *Biol. Chem.* 2021;402(9):1021–1032. doi: 10.1515/hsz-2021-0180

14. Ильин Д.А., Архипов С.А., Шкурупий В.А. Исследование экспрессии IL-1 α , β FGF, TGF- β 1, IFN- γ , MMP-1, CathD многоядерными макрофагами *in vitro*. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2017;164(10):453–455.

15. Шкурупий В.А., Троицкий А.В., Лузгина Н.Г. Способ получения диальдегиддекстрана. Евразийский пат. № 011717 (№ 200801376) ЕАПО; опубл. 28.04.2009.

References

1. Shkurupiy V.A., Kim L.B., Potapova O.V., Sharkova T.V., Putyatina A.N., Nikonova I.K. Study of fibrotic complications and hydroxyproline content in mouse liver at different stages of generalized BCG-induced granulomatosis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014;157(4):466–469.

2. Shkurupiy V.A. Tuberculous granulomatosis. Cytophysiology and address therapy. Moscow: RAMN, 2007. 536 p. [In Russian].

3. Shkurupiy V.A., Kim L.B., Kovner A.V., Cherdantseva L.A. Connective tissue and the problems of its pathological conditions. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):75–85. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-75-85

4. Azzhargal B., Batbaatar G., Bira N. Comparative analysis of some laboratory parameters in alcoholic and viral hepatitis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013;118(3):38–40. [In Russian].

5. Shield K.D., Rylett M., Rehm J. Public health successes and missed opportunities: Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region, 1990–2014. Copenhagen: WHO/Europe, 2015. 88 p.

6. Buko V., Lukivskaja O., Belonovskaja E. Anti-fibrotic therapy of liver chronic disease. *Nauka i innovatsii = Science and Innovation*. 2013;130(12):56–60. [In Russian].

7. Shkurupiy V.A. Cytomorphological aspects of the pathogenesis of viral influenza and its nonspecific

prophylaxis. Novosibirsk: Nauka, 2019. 257 p. [In Russian].

8. Karpov M.A., Shkurupy V.A., Troitskii A.V. The study of efficiency of the approach to prevent the adhesions in the abdominal cavity of rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;171(4):416–420. doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-4-418-423

9. Shkurupiy V.A., Potapova O.V., Sharkova T.V., Shestopalov A.M., Troitskii A.V. Effects of preventive administration of oxidized dextran on liver injury and reparative regeneration in mice infected with influenza A/H5N1 virus. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014;158(10):483–488.

10. Volchek V.S., Sotnikova V.V., Kolesnikova K.I., Dohov O.V. The use of the toxic effect of carbon tetrachloride in the induction of experimental liver cirrhosis in rabbits and rats. *Aktual'nyye nauchnyye issledovaniya v sovremennom mire = Actual Scientific Research in the Modern World*. 2018;(11-6):124–128. [In Russian].

11. Skuratov A.G., Lyzikov A.N., Voropaev E.V., Achinovich S.L., Osipov B.B. Experimental modeling of toxic hepatic injury. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Environment Issues*. 2011;4(30):27–33. [In Russian].

12. Weibel E.L. Stereological methods. Practical methods for biological morphometry. London: Academic Press, 1979. 415 p.

13. Kordes C., Bock H., Reichert D., May P., Häussinger D. Hepatic stellate cells: current state and open questions. *Biol. Chem.* 2021;402(9):1021–1032. doi: 10.1515/hsz-2021-0180

14. Il'in D.A., Arkhipov S.A., Shkurupy V.A. Analysis of IL-1 α , bFGF, TGF- β 1, IFN γ , MMP-1, and CatD expression in multinuclea macrophages *in vitro*. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017;164(10):456–458.

15. Shkurupiy V.A., Troitskij A.V., Luzgina N.G. Method for producing dialdehyde dextran. Eurasian patent №011717 (№ 200801376) ЕАПО; published 28.04.2009.

Сведения об авторах:

Михаил Александрович Карпов, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8200-3998, e-mail: karpov-ma@mail.ru

Виталий Дмитриевич Ключин, ORCID: 0000-0002-5418-1375, e-mail: klo4in@yandex.ru

Вячеслав Алексеевич Шкурупий, проф., академик РАН, ORCID: 0000-0002-5078-4216, e-mail: sck@centercem.ru

Information about the authors:

Mikhail A. Karpov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8200-3998, e-mail: karpov-ma@mail.ru

Vitalii D. Klochin, ORCID: 0000-0002-5418-1375, e-mail: klo4in@yandex.ru

Vyacheslav A. Shkurupiy, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-5078-4216, e-mail: sck@centercem.ru

Поступила в редакцию 11.10.2021

После доработки 15.11.2021

Принята к публикации 26.11.2021

Received 11.10.2021

Revision received 15.11.2021

Accepted 26.11.2021

Оригинальное исследование / Research article

Контроль качества компонентов крови: выбор методов лабораторного исследования

Е.Н. Калинина, Н.С. Вильданова, Е.С. Кормщикова, Е.А. Коновалова, Н.В. Исаева, Т.В. Кривокорытова, М.Е. Ковтунова, К.А. Воробьев

Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72

Резюме

Переливание гемокомпонентов – значимая составляющая терапии при кровопотере, анемии, хирургических операциях. Одна из основных задач учреждений службы крови – заготовка качественных трансфузионных сред, эффективность применения которых напрямую зависит от функционирования системы безопасности. Реализация данного направления работы невозможна без лабораторного обследования донорского биоматериала, обязательным условием которого является стандартизация процедур, обеспечивающая достоверность и воспроизводимость результатов. Цель настоящего исследования – провести анализ существующих методов определения гематологических показателей и оценить их пригодность для контроля качества компонентов крови. **Материал и методы.** Тестировали образцы эритроцитсодержащих компонентов крови, свежзамороженной плазмы, концентрата тромбоцитов, а также эталонные буферные растворы для рН-метрии. Для определения количества клеток крови использовали кондуктометрию с гидродинамическим фокусированием, подсчет в камере Горяева и лазерную проточную цитофлуориметрию. Величину рН измеряли потенциометрически. Содержание общего и свободного гемоглобина оценивали фотометрическим, гемиглобинцианидным и SLS-методом. Значение гематокрита определяли на гематологическом анализаторе и путем центрифугирования в гематокритных капиллярах. Проверку активности фактора VIII проводили клоттинговым методом. **Результаты и их обсуждение.** В статье приведены обобщенные результаты метрологической оценки и сравнительного анализа перечисленных лабораторных методов с учетом их чувствительности и прецизионности. **Заключение.** Сформирован перечень рекомендуемых методик контроля качества компонентов крови, для каждой из которых установлена приписанная характеристика сходимости.

Ключевые слова: контроль качества, компоненты крови, показатели безопасности, метрологическая оценка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Калинина Е.Н., e-mail: kalininaen@niigpk.ru

Для цитирования: Калинина Е.Н., Вильданова Н.С., Кормщикова Е.С., Коновалова Е.А., Исаева Н.В., Кривокорытова Т.В., Ковтунова М.Е., Воробьев К.А. Контроль качества компонентов крови: выбор методов лабораторного исследования. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(1):56–61. doi: 10.18699/SSMJ20220106

Quality control of blood components: selection of laboratory testing methods

E.N. Kalinina, N.S. Vildanova, E.S. Kormshchikova, E.A. Konovalova, N.V. Isaeva, T.V. Krivokorytova, M.E. Kovtunova, K.A. Vorobiev

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA of Russia
610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya str., 72

Abstract

The blood components transfusion is a significant component of therapy for blood loss, anemia, and surgical operations. One of the main tasks of blood service institutions is the procurement of high-quality transfusion media, the effectiveness of which directly depends on the functioning of the safety system. The implementation of this direction of work is impossible without laboratory testing of the donor biomaterial, a prerequisite for which is the standardization of procedures to ensure the reliability and reproducibility of the results. The aim of this study is to analyze the existing methods for determining hematological parameters and assess their suitability for quality control of blood components. **Material and methods.** The samples of erythrocyte-containing blood components, fresh frozen plasma, platelet concentrate, as well as reference buffer solutions for pH measurement have been tested. To determine the number of blood cells, conductometry with hydrodynamic focusing, counting in the Goryaev chamber and laser flow cytometry, were used. The pH indicator was measured by potentiometry. The content of general and free hemoglobin was assessed by photometric, hemiglobincyanide and SLS method. The hematocrit value was determined on a hematological analyzer and by centrifugation in hematocrit capillaries. The activity of factor VIII was checked by the clotting method. **Results and discussion.** The generalized results of the metrological assessment and a comparative analysis of the listed laboratory methods, taking into account their sensitivity and precision have been presented. **Conclusions.** A list of recommended methods for quality control of blood components is formed, for each of which an assigned convergence characteristic is established.

Key words: quality control, blood components, safety indicators, metrological assessment.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Kalinina E.N., e-mail: kalininaen@niigpk.ru

Citation: Kalinina E.N., Vildanova N.S., Kormshchikova E.S., Konovalova E.A., Isaeva N.V., Krivokorytova T.V., Kovtunova M.E., Vorobiev K.A. Quality control of blood components: selection of laboratory testing methods. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):56–61. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220106

Введение

Трансфузионная терапия – неотъемлемая часть лечения при кровотечениях, оперативных вмешательствах, гематологических заболеваниях. Один из ее важнейших принципов – это обеспечение безопасности донора и реципиента посредством неукоснительного соблюдения отечественного законодательства в сфере донорства крови и (или) ее компонентов, оказания медицинской помощи по профилю «трансфузиология» [1, 2].

В настоящее время в России законодательно регламентировано внедрение в учреждениях службы крови системы безопасности, включающей в себя лабораторные испытания заготовленного биоматериала [3]. Показатели безопасности трансфузионных сред и периодичность их контроля утверждены Постановлением Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 797, однако методы их оценки не определены [4]. Поскольку обязательным направлением деятельности лаборатории является повышение качества исследований, актуален выбор таких аналитических процедур, которые позволяют получать результаты, соответствующие нормам точности. Следовательно, для стандартизации методик тестирования гемокомпонентов целесообразно установить их перечень и основные метрологические характеристики. В связи с этим необхо-

димо провести обзор известных на сегодняшний день методов измерения гематологических параметров и рассмотреть возможность их применения для контроля качества компонентов крови, что и послужило целью данного исследования.

Материал и методы

Методология работы заключалась в теоретическом изучении лабораторных методов, практикуемых в трансфузиологии, их метрологических испытаниях, сравнительном анализе и оценке пригодности для обеспечения безопасности донорского биоматериала на основании проверки соответствия установленным критериям приемлемости. Было исследовано 14 проб свежезамороженной плазмы (СЗП), 42 эритроцитсодержащих компонента крови, 14 образцов концентрата тромбоцитов (КТ), 2 эталонных буферных раствора для рН-метрии (рН 6,86 и 9,18). Анализ каждой пробы проводили от 2 до 12 раз.

Концентрацию гемоглобина (общего и свободного) контролировали гемиглобинцианидным методом с использованием спектрофотометра РВ 1251С (ЗАО «Солар», Беларусь) и набора реагентов ГЕМОГЛОБИН-200-«С-Пб» (ООО «Фирма Синтакон», Россия); фотометрически на портативном приборе НемоСие Нб 201+ (НемоСие АВ, Швеция), оснащенном совместимыми с ним ми-

кроковетами; SLS-методом с помощью аппарата Sysmex XT-4000i (Sysmex Corporation, Япония, далее – гематологический анализатор) и комплекта реагентов для него, в том числе контрольных материалов СВС-ХЕ (L, N, H).

Для установления содержания свободного гемоглобина тестировали надсадочную жидкость, полученную разделением биоматериала на центрифуге лабораторной ЦЛ 1/3 (ООО «БФА», Россия) при 3000 об/мин в течение 15 мин. Гематокритное число находили путем определения общего объема эритроцитов методом кондуктометрии с гидродинамическим фокусированием на гематологическом анализаторе; унифицированным методом посредством обработки проб, помещенных в гематокритные капилляры (ООО «МиниМед», Россия), на центрифуге медицинской МРВ-215 (MPW Med.Instruments, Польша) при 8000 об/мин в течение 5 мин с последующим считыванием показаний с ридера гематокритного круглого, поставляемого вместе с оборудованием. Степень гемолиза рассчитывали исходя из содержания общего и свободного гемоглобина, показателя гематокрита [5].

Количество клеток крови оценивали унифицированным методом подсчета в 2-сеточной камере Горяева с использованием светового микроскопа «Микмед-1» (АО «ЛОМО», Россия); кондуктометрически с применением гематологического анализатора; методом лазерной проточной цитофлуориметрии на аппарате BD FACS Canto™ II (BD Biosciences, США) с программным обеспечением FACS Diva, используя тест-системы того же производства (BD Leuco Count – для определения числа лейкоцитов в эритроцитсодержащих компонентах крови и КТ после лейкоредукции, BD Plasma Count – для контроля СЗП по показателю «Остаточное содержание клеток»).

Активность фактора VIII определяли одностадийным клоттинговым методом с помощью автоматического анализатора гемостаза STA Compact MAX (DIAGNOSTICA STAGO S.A.S, Франция, далее – коагулометр) и соответствующих реагентов, включая системную универсальную калибровочную плазму STA-Unicalibrator и контрольные материалы System Control N+P. Величину pH измеряли потенциометрически на pH-метре-милливольтметре pH-150M (ООО «Измерительная техника», Россия) с электродом сравнения ЭСЛ-15-11 и ионселективным электродом ЭВЛ-1М4041. Рабочие эталоны pH готовили из стандарт-титров 3-го разряда СТ-pH-04.3 (АО «НПП «Уралхиминвест», Россия).

Обязательными условиями выполнения лабораторных исследований являлись соблюдение рекомендаций фирм-изготовителей в отношении

режимов хранения и сроков годности тест-систем и химических реактивов, наличие действующих свидетельств о поверке средств измерений. При работе на гематологическом анализаторе и коагулометре реализация методик включала в себя внутрилабораторный контроль качества. Определению активности фактора VIII предшествовала калибровка, pH-метрии – анализ стандартных буферных растворов. Экспериментальные данные учитывали только в случае получения удовлетворительных результатов тестирования калибраторов и контрольных материалов.

С целью проверки нормальности распределения рассчитывали критерий Шапиро–Уилка. Значимость различий между двумя выборками оценивали по t-критерию Стьюдента. Для сравнения результатов, полученных тремя различными методами, применяли дисперсионный анализ ANOVA, обоснованность которого доказывали в Leven-test. Проверку статистических гипотез осуществляли при доверительной вероятности 95 %. Сходимость аналитических методик характеризовали коэффициентом вариации (CV, %).

Результаты и их обсуждение

На базе ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА» проведены метрологическая оценка и сравнительный анализ методов лабораторного тестирования компонентов крови [6–8]. Пригодность большинства из них доказана по итогам проверки на соответствие заданным критериям приемлемости, сформулированным на основании обзора литературы и действующих нормативных актов в области клинической лабораторной диагностики, гематологии и трансфузиологии, а также изучения сопроводительной документации на оборудование, инструкций по применению наборов реагентов.

Показано, что не обладают достаточной точностью фотометрическое определение содержания свободного гемоглобина, подсчет количества остаточных лейкоцитов в камере Горяева и на гематологическом анализаторе. Оценка концентрации общего гемоглобина на портативном анализаторе признана нецелесообразной.

Лазерная проточная цитофлуориметрия позволяет наиболее точно установить количество остаточных клеток крови. Концентрацию тромбоцитов в КТ допустимо контролировать кондуктометрически и путем подсчета в камере Горяева. В ходе испытаний эритроцитсодержащих гемоконпонентов содержание общего и свободного гемоглобина можно определять гемиглобинцианидным и SLS-методом, величину гематокрита – центрифугированием в гематокритных капилля-

| Наименование компонента крови | Наименование показателя | Методика выполнения исследования | Приписанная характеристика сходимости, CV % |
|--------------------------------------|---|--|---|
| СЗП | Содержание фактора VIII | Клоттинговый метод | 7,8 |
| | Остаточное содержание клеток | эритроциты | 18,8 |
| | | лейкоциты | 29,9 |
| | | тромбоциты | 21,2 |
| Тромбоцитные компоненты крови | Содержание тромбоцитов | Унифицированный метод подсчета в 2-сеточной камере Горяева | 18,6 |
| | | Метод кондуктометрии с гидродинамическим фокусированием | 2,8 |
| | Остаточное содержание лейкоцитов | Лазерная проточная цитофлуориметрия | 17,5 |
| | pH (при +22 °C) в конце срока годности | Потенциометрический метод | 0,4 |
| Эритроцитсодержащие компоненты крови | Содержание гемоглобина | Гемиглобинцианидный метод | 3,0 |
| | | SLS-метод | 0,5 |
| | Гематокрит | Унифицированный метод центрифугирования в гематокритных капиллярах | 1,8 |
| | | Метод кондуктометрии с гидродинамическим фокусированием (расчетный показатель) | 1,9 |
| | Гемолиз в конце срока годности (по результатам определения содержания свободного гемоглобина, расчетный показатель) | Гемиглобинцианидный метод | 20,7 |
| | | SLS-метод | 23,3 |
| Остаточное содержание лейкоцитов | Лазерная проточная цитофлуориметрия | 19,8 | |

рах и на гематологическом анализаторе. Доказана применимость потенциометрического измерения pH для обследования КТ, клоттингового теста для проверки активности фактора VIII в СЗП.

Полученная информация систематизирована. Исходя из требуемой чувствительности и прецизионности, определены оптимальные методики анализа показателей безопасности, рекомендуемые для применения в рамках системы менеджмента качества трансфузионных сред (см. таблицу).

Сделанные выводы сопоставимы с данными ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, которые свидетельствуют о допустимости определения содержания остаточных клеток в плазме крови на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter, США) с использованием набора реагентов LeucoSure того же производства и нецелесообразности применения

для этих целей гематологического анализатора [9]. Однако другие аналитические методики контроля качества гемокомпонентов, практикуемые в нашей стране, метрологически не изучены, что говорит о значимости проделанной работы.

В Европейском руководстве по заготовке, использованию и обеспечению качества компонентов крови представлены критерии оценки показателей безопасности трансфузионных сред с указанием периодичности контроля. Сведения о возможных методах тестирования и их метрологических характеристиках в указанном документе не приведены [10]. Это еще раз подтверждает актуальность и инновационность настоящего исследования.

На основании полученных данных ФМБА России утверждены методические рекомендации «Методы контроля качества тромбоцитных компонентов крови», «Методы контроля качества

плазмы свежемороженой», «Методы контроля качества эритроцитсодержащих компонентов крови», разработан проект приказа «Об утверждении норм аналитической точности показателей качества компонентов крови». Перечисленные документы рекомендуются к использованию в учреждениях службы крови для организации контроля качества гемокомпонентов.

Заключение

При оказании медицинской помощи по профилю «трансфузиология» должны соблюдаться требования системы безопасности крови и ее компонентов, контроль качества которых обязателен. При этом одним из важнейших условий является обеспечение достоверности и воспроизводимости результатов лабораторных тестов посредством стандартизации аналитических процедур. В данном исследовании впервые в Российской Федерации теоретически и экспериментально обоснован выбор методик анализа показателей безопасности гемокомпонентов и установлены их приписанные характеристики сходности.

Список литературы

1. Федеральный закон «О донорстве крови и ее компонентов» от 20.07.2012 № 125-ФЗ. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_132904/
2. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «трансфузиология». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74865386/>
3. Приказ Минздрава России от 26.10.2020 № 1148н «Об утверждении требований к организации системы безопасности деятельности субъектов обращения донорской крови и (или) ее компонентов при заготовке, хранении, транспортировке и клиническом использовании донорской крови и (или) ее компонентов». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74845109/>
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 797 «Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_328029/
5. Лабораторные методы контроля качества гемотрансфузионных средств в службе крови: методическое пособие. СПб., 2006. 31 с.
6. Никулина Н.С., Кормщикова Е.С., Калинина Е.Н., Исаева Н.В., Кривокорытова Т.В. Метрологическая оценка методик контроля показателей безопасности свежемороженой плазмы. В кн.: *Актуальные вопросы транс-*

фузиологии, онкогематологии и клеточной терапии: к 60-летию Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови. Киров: ООО «Флат-Принт», 2020. 44–56.

7. Никулина Н.С., Калинина Е.Н., Ноздрина Е.В., Исаева Н.В., Кривокорытова Т.В., Кормщикова Е.С. Метрологическая оценка методик контроля показателей безопасности концентратов тромбоцитов лейкоредуцированных. *Сиб. науч. мед. ж.* 2020;40(3):28–33. doi: 10.15372/SSMJ20200304

8. Никулина Н.С., Калинина Е.Н. Метрологическая оценка методик контроля качества эритроцитсодержащих компонентов крови. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019;39(1):136–141. doi: 10.15372/SSMJ20190119

9. Козырева В.С., Шилова А.Н., Шкода О.В. Использование метода проточной цитометрии для контроля содержания остаточных лейкоцитов в плазме крови. *Гематол. и трансфузиол.* 2019;64(1):66–72. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-66-72

10. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation No. R (95) 15. 20th Edition. Available at: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato8291904.pdf>

References

1. Federal Law of the Russian Federation of July 20, 2012 No. 125-FZ «On the donation of blood and its components». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_132904/ [In Russian].
2. Order of the Minzdrav of Russia of October 20, 2020 No. 1170n «On approval of the procedure for providing medical care to the population on the profile «transfusiology». Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74865386/> [In Russian].
3. Order of the Minzdrav of Russia of October 26, 2020 No. 1148n «On approval of the requirements for the organization of a safety system for the activities of subjects of circulation of donor blood and (or) its components during the procurement, storage, transportation and clinical use of donor blood and (or) its components». Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74845109/> [In Russian].
4. Resolution of the Government of the Russian Federation of June 22, 2019 No. 797 «On approval of the rules for the procurement, storage, transportation and clinical use of donor blood and its components». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_328029/ [In Russian].
5. Laboratory methods of quality control of hemotransfusion media in the blood service: Methodological guide. Saint-Petersburg, 2006. 31 p. [In Russian].
6. Nikulina N.S., Kormshchikova E.S., Kalinina E.N., Isaeva N.V., Krivokorytova T.V. Metrological assessment of control the safety of fresh frozen plasma. In: *Topical issues of transfusiology, hematology*

oncology and cell therapy: to the 60th anniversary of the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion. Kirov: OOO «Flat-Print», 2020. 44–56. [In Russian].

7. Nikulina N.S., Kalinina E.N., Nozdrina E.V., Isaeva N.V., Krivokorytova T.V., Kormshchikova E.S. Metrological evaluation of methods for control the safety indicators of leukoreduced platelet concentrates. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(3):28–33. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200304

8. Nikulina N.S., Kalinina E.N. Metrological evaluation of quality control methods of erythrocyte-containing blood components. *Sibirskiy nauchnyy me-*

ditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal. 2019;39(1):136–141. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190119

9. Kozyreva V.S., Shilova A.N., Shkoda O.S. Flow cytometry for measuring residual leukocytes in blood plasma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2019;64(1):66–72. [In Russian]. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-66-72

10. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation No. R (95) 15. 20th Edition. Available at: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato8291904.pdf>

Сведения об авторах:

Елена Николаевна Калинина, ORCID: 0000-0001-9754-5522, e-mail: kalininaen@niigpk.ru

Наталья Сергеевна Вильданова, ORCID: 0000-0002-0791-0571, e-mail: vildanova@niigpk.ru

Елена Сергеевна Кормщикова, ORCID: 0000-0002-8158-8445, e-mail: kormschikova@niigpk.ru

Екатерина Анатольевна Коновалова, ORCID: 0000-0001-8508-6365, e-mail: konovalovaea@niigpk.ru

Наталья Васильевна Исаева, к.б.н., ORCID: 0000-0001-9766-5137, e-mail: isaeva@niigpk.ru

Татьяна Валериевна Кривокорытова, ORCID: 0000-0002-6126-7337, e-mail: krivokorytova@niigpk.ru

Марина Евгеньевна Ковтунова, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1065-9709, e-mail: kovtunova@niigpk.ru

Константин Анатольевич Воробьев, д.б.н., ORCID: 0000-0002-4386-5835, e-mail: vorobiev@niigpk.ru

Information about the authors:

Elena N. Kalinina, ORCID: 0000-0001-9754-5522, e-mail: kalininaen@niigpk.ru

Nataliya S. Vildanova, ORCID: 0000-0002-0791-0571, e-mail: vildanova@niigpk.ru

Elena S. Kormshchikova, ORCID: 0000-0002-8158-8445, e-mail: kormschikova@niigpk.ru

Ekaterina A. Konovalova, ORCID: 0000-0001-8508-6365, e-mail: konovalovaea@niigpk.ru

Natalia V. Isaeva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9766-5137, e-mail: isaeva@niigpk.ru

Tatiana V. Krivokorytova, ORCID: 0000-0002-6126-7337, e-mail: krivokorytova@niigpk.ru

Marina E. Kovtunova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1065-9709, e-mail: kovtunova@niigpk.ru

Konstantin A. Vorobiev, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4386-5835, e-mail: vorobiev@niigpk.ru

Поступила в редакцию 29.09.2021

После доработки 14.12.2021

Принята к публикации 29.12.2021

Received 29.09.2021

Revision received 14.12.2021

Accepted 29.12.2021

Оригинальное исследование / Research article

Возрастные особенности антропометрических и биохимических характеристик мужчин из бесплодных пар

Е.А. Епанчинцева^{1,2,3}, С.В. Янковская¹, В.Г. Селятицкая¹¹ *ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины*

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² *ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя»*

630037, г. Новосибирск, ул. Героев Революции, 3

³ *Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России*

630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Введение. Пандемия ожирения ассоциирована со значительным ростом распространенности бесплодия в браке, включая мужское бесплодие. Ситуация с мужской фертильностью продолжает ухудшаться, что ставит вопрос о необходимости дальнейшего изучения особенностей этиологии и патогенеза мужского бесплодия. Цель исследования – изучить возрастные особенности антропометрических характеристик и метаболического статуса у мужчин из бесплодных пар. **Материал и методы.** Мужчины из бесплодных пар ($n = 426$) разделены на 5 возрастных групп: группа 1 – менее 30 лет; группы 2, 3, 4 – 30,0–34,9, 35,0–39,9, 40,0–44,9 года соответственно; группа 5 – 45 лет и старше. Проведены антропометрическое обследование и биохимический анализ крови. **Результаты.** Выявлено нарастание характерных возрастных изменений величин ряда изученных показателей у мужчин из бесплодных пар от группы 2 к группе 4: массы тела, индекса массы тела, окружности талии и отношения окружности талии к окружности бедер, характеризующих увеличение массы жировой ткани в абдоминальной области, частоты гипергликемии. У мужчин группы 1, несмотря на молодой возраст, величины указанных показателей оказались больше, чем у мужчин группы 2, а частоты встречаемости верхнего и нижнего типов распределения жира составили 60 и 40 % соответственно. **Заключение.** У молодых мужчин из бесплодных пар в возрасте до 30 лет инфертильность во многом обусловлена негативными эффектами, ассоциированными с накоплением жировой ткани, как подкожной, так и висцеральной, в абдоминальной области. В последующие возрастные периоды негативные эффекты абдоминального ожирения и других медико-социальных факторов мужского бесплодия суммируются. У мужчин из бесплодных пар 40–45 лет выявлена максимально неблагоприятная ситуация по частоте встречаемости абдоминального ожирения и ассоциированных нарушений метаболического статуса.

Ключевые слова: мужское бесплодие, возраст, антропометрия, абдоминальное ожирение, биохимический анализ крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Епанчинцева Е.А., e-mail: EpanE@yandex.ru

Для цитирования: Епанчинцева Е.А., Янковская С.В., Селятицкая В.Г. Возрастные особенности антропометрических и биохимических характеристик мужчин из бесплодных пар. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(2):62–71. doi: 10.18699/SSMJ20220107

Age-related features of anthropometric and biochemical status of men from infertile couples

Е.А. Epanchintseva^{1,2,3}, S.V. Yankovskaya¹, V.G. Selyatitskaya¹

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

² LLC "Novosibirsk Center of Reproductive Medicine" GC "Mother and child"
630037, Novosibirsk, Heroes of the Revolution str., 3

³ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

Introduction. The obesity seems to grow into a real pandemic. As one of the consequences of obesity we observe a significant increase of infertility in married couples, including male infertility. As the situation with male fertility continues to deteriorate, we consider further investigation of etiology and pathogenesis of male infertility important. Aim of the study was to investigate age-related anthropometric characteristics and metabolic status in men from infertile couples. **Material and methods.** 426 men from infertile couples were divided into 5 groups according to age: 1) < 30 years old, 2) 30.0-34.9 years old, 3) 35.0-39.9 years old, 4) 40.0-44.9 years old, 5) \geq 45 years old. We carried out anthropometric examination and biochemical blood analysis. **Results.** Within groups 2 to 4 we observed group-to-group consecutive increase in body weight, body mass index values, waist circumference and waist circumference to hip circumference values which are related to the increase of adipose tissue mass in the abdominal region. We also detected the increase of hyperglycemia occurrence. Higher values of the abovementioned anthropometric parameters were detected for the test subjects of the group 1 despite the younger age. We observed 60 and 40 % of upper and lower types of abdominal fat distribution respectively for the group 1 test subjects. **Conclusions.** Based on the anthropometric parameters we conclude that the infertility can be caused by negative influence of subcutaneous and visceral adipose tissue accumulation for the youngest test subjects (age < 30 years). For the older test subjects, infertility results of the cumulative effect of abdominal obesity and other medical and social factors. Group 4 test subjects (age 40-45) exhibit the most frequent abdominal obesity and associated with metabolic status disorders.

Key words: male infertility, age, anthropometry, abdominal obesity, biochemical blood analysis.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Epanchintseva E.A., e-mail: EpanE@yandex.ru

Citation: Epanchintseva E.A., Yankovskaya S.V., Selyatitskaya V.G. Age-related features of anthropometric and biochemical status of men from infertile couples. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):62–71. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220107

Введение

Пандемия ожирения среди населения индустриально развитых стран привела к ухудшению здоровья как женщин, так и мужчин зрелого репродуктивного возраста. Помимо повышения распространенности патогенетически связанных с ожирением сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, сахарного диабета 2 типа [1], отмечается значительный рост частоты встречаемости бесплодия в браке, включая мужское бесплодие. Так, по данным Российского общества урологов, на территории Российской Федерации частота бесплодия в браке выросла и составляет в последние годы от 8 до 17,2 % в разных регионах страны [2]. Согласно данным ВОЗ, в мире в 2016 г. среди мужчин старше 18 лет распространенность избыточной массой тела и ожирения составляла 39 %, а только ожирения – 11 % [3]. По сведениям российских авторов, опубликованным в тот же год, у мужчин из бесплодных пар при среднем возрасте около 30–34 лет частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения со-

ставляла 74 %, а только ожирения – 34 % [4], что свидетельствует об ассоциации накопления избыточной жировой ткани с патогенезом мужского бесплодия. Механизмами влияния ожирения на мужскую фертильность являются нарушения гормональной регуляции сперматогенеза, связанные с увеличением конверсии тестостерона в эстрадиол в жировой ткани; снижение выработки гонадотропинов вследствие более выраженного ингибирующего эффекта эстрадиола; влияние гормонов жировой ткани на гормональную регуляцию репродуктивной функции и на сперматогенез; активация окислительного стресса и системного воспаления через выработку провоспалительных цитокинов адипоцитами висцеральной жировой ткани [5].

Изобретение и повсеместное внедрение метода интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку способствовали выраженному уменьшению интереса исследователей к этиологии мужского бесплодия, а также к разработке неинвазивных терапевтических стратегий, на-

правленных на его коррекцию [6]. На этом фоне ситуация с мужской фертильностью продолжала ухудшаться, что ставит вопрос о необходимости дальнейшего изучения особенностей этиологии и патогенеза мужского бесплодия. Такие исследования особенно актуальны в возрастном аспекте, учитывая ограниченный срок репродуктивных возможностей мужчины, с одной стороны, и процессы ускорения старения организма в современной экологической ситуации – с другой. Известно, что пожилые мужчины имеют худшие параметры спермы, включая общие негативные изменения в генетике сперматозоидов [7]. Репродуктивные исходы как при спонтанной беременности, так и при использовании программ вспомогательных репродуктивных технологий, как правило, также хуже у пожилых отцов [7].

Целью проведенного исследования было изучить возрастные особенности антропометрических характеристик и метаболического статуса у мужчин из бесплодных пар.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 426 амбулаторных пациентов, обратившихся в ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя» с проблемой бесплодия в браке. Все пациенты дали информированное согласие на обработку персональных данных, в том числе в статистических и научных целях, при условии обязательной анонимности. Все мужчины постоянно проживали в Новосибирске. Критериями исключения были онкологические заболевания мочеполовой и эндокринной систем; прием препаратов, содержащих половые стероиды или влияющих на их уровень; острые респираторные заболевания.

Сформированная выборка ($n = 426$) была разделена на 5 возрастных групп с интервалом в 5 лет. Группу 1 ($n = 83$) составили пациенты в возрасте $\leq 29,9$ года (в связи с малочисленностью объединены пациенты в возрасте 20,0–24,9 ($n = 2$) и 25,0–29,9 года ($n = 81$)); группу 2 ($n = 153$) – пациенты в возрасте 30,0–34,9 года; группу 3 ($n = 107$) – 35,0–39,9 года; группу 4 ($n = 54$) – 40,0–44,9 года; в группу 5 ($n = 29$) с возрастом $\geq 45,0$ года в связи с малочисленностью были объединены пациенты в возрасте 45,0–49,9 ($n = 17$), 50,0–54,9 ($n = 7$) и 55,0–59,0 года ($n = 5$).

Измеряли рост (см), массу тела (кг), окружность талии (ОТ) (см) и окружность бедер (ОБ) (см); индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле: отношение массы тела (кг) к росту в квадрате (m^2); при величине ИМТ от 18,5 до 24,9 kg/m^2 мужчин относили к группе с нормальной

массой тела; от 25 до 29,9 kg/m^2 – с избыточной массой тела; 30 kg/m^2 и более – к группе с ожирением. В соответствии с клиническими рекомендациями РФ «Ожирение» от 2020 г. диагностическим критерием абдоминального ожирения считали $OT \geq 94$ см [1]. Верхний тип распределения жировой ткани устанавливали при величине отношения $OT/OB \geq 0,95$; нижний тип – $OT/OB < 0,95$ [8].

Забор крови проводили из локтевой вены утром натощак на фоне свободного питьевого режима. Биохимический анализ крови включал определение активности АлАТ и АсАТ, содержания общего белка, общего билирубина, глюкозы, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, общего холестерина.

Оценку нормальности распределения проводили по критерию Шапиро – Уилка. Поскольку для большинства показателей нормальное распределение отсутствовало, использовали методы непараметрической статистики. Абсолютные значения показателей представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей и представляли в виде Me (25–75 перцентиль). Для оценки статистической значимости различий количественных показателей между группами использовали критерий Краскела – Уоллиса для множественного и критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для парного сравнения; качественных показателей – критерий χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проведен методом ранговых корреляций Спирмена. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p \leq 0,05$.

Результаты

Возраст обследованных всей выборки составил 34,0 (30,0–38,0) года. Пациентов младше 30 лет было 19,5 %, 30–34,9 года – 35,9 %, 35–39,9 года – 25,1 %, 40–44,9 года – 12,7 % и более 45 лет – 6,8 %. Обращает на себя внимание тот факт, что доля мужчин в возрасте более 40 лет равнялась 19,5 % от общего числа обратившихся пациентов. Стаж бесплодия в паре составил 4,0 (2,0–7,0) года. Частота случаев избыточной массы тела в общей выборке была 61,5 % (из них ожирения – 29,4 %), абдоминального ожирения по критерию ОТ в общей выборке – 61,2 %, верхнего типа распределения жира – 41,2 %.

В таблице представлены общие сведения, антропометрическая и биохимическая характеристики мужчин в зависимости от возраста. Стаж бесплодия оказался достоверно меньше у пациентов до 35 лет по сравнению с мужчинами старшего возраста. Возраст женщин от группы 1 к

Общие сведения, антропометрическая характеристика и биохимический статус обследованных мужчин из бесплодных пар в зависимости от возраста
 The general information, anthropometric characteristics and biochemical status of the examined men from infertile couples, depending on age

| Показатель | Группа 1 (n = 83) | Группа 2 (n = 153) | Группа 3 (n = 107) | Группа 4 (n = 54) | Группа 5 (n = 29) | p |
|--|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|--|
| Стаж бесплодия, лет | 3,0 (2,0–4,0) | 3,5 (2,0–6,0) | 5,0 (2,0–10,0) | 6,0 (3,0–10,0) | 5,5 (2,0–10,0) | 1–3,4 < 0,000 1–5 = 0,001 2–4 = 0,002 |
| Возраст мужчины в паре, лет | 28,0 (26,0–29,0) | 32,0 (31,0–33,0) | 36,0 (36,0–38,0) | 41,0 (41,0–43,0) | 47,0 (46,0–54,0) | 1–2,3,4,5 < 0,000 2–3,4,5 < 0,000 3–4,5 < 0,000 4–5 < 0,000 |
| Возраст женщины в паре, лет | 27,0 (25,0–29,0) | 31,0 (29,0–33,0) | 35,0 (33,0–37,0) | 35,0 (32,0–36,0) | 36,0 (31,0–39,0) | 1–2,3,4,5 < 0,000 2–3,4,5 < 0,000 |
| Рост, см | 177,0 (73,5–181,5) | 177,5 (174,0–182,0) | 177,0 (173,0–182,0) | 179,3 (175,0–182,0) | 174,0 (171,0–177,0) | 2–5 = 0,002 4–5 = 0,001 |
| Масса тела, кг | 86,0 (76,5–100,0) | 82,0 (73,5–92,0) | 85,0 (74,0–98,5) | 90,0 (81,5–102,0) | 86,0 (77,0–95,0) | 2–4 = 0,003 |
| ИМТ, кг/м ² | 27,4 (24,0–31,0) | 26,0 (23,0–28,8) | 27,0 (24,0–31,0) | 28,0 (24,8–31,5) | 28,0 (25,2–31,0) | 2–4 = 0,005 |
| ОТ, см | 97,0 (87,5–104,0) | 94,0 (88,0–102,0) | 100,0 (89,0–110,0) | 102,0 (94,0–108,0) | 100,0 (92,0–104,0) | 2–4 < 0,000 |
| ОБ, см | 106,0 (100,0–110,0) | 103,0 (99,0–107,0) | 105,0 (100,0–110,0) | 105,0 (101,0–111,0) | 104,5 (98,5–108,5) | – |
| ОТ/ОБ | 0,92 (0,87–0,96) | 0,91 (0,89–0,95) | 0,94 (0,90–0,99) | 0,96 (0,92–0,99) | 0,97 (0,95–1,0) | 1–4,5 = 0,001 2–3,5 = 0,002 2–4 = 0,000 |
| Содержание общего белка, г/л | 75,0 (72,9–77,4) | 74,3 (72,0–77,0) | 74,1 (71,0–77,0) | 74,0 (69,9–77,5) | 72,5 (69,0–74,0) | 1–5 < 0,000 2–5 = 0,001 |
| Содержание глюкозы, ммоль/л | 5,0 (4,7–5,4) | 5,2 (4,8–5,5) | 5,1 (4,9–5,6) | 5,4 (4,9–5,9) | 5,2 (4,7–5,8) | 1–4 = 0,002 |
| Активность АлАТ, Ед/л | 22,0 (16,0–33,2) | 24,2 (17,7–37,0) | 26,8 (19,3–37,0) | 30,9 (23,4–41,0) | 22,0 (19,0–27,0) | 1–4 = 0,0048 |
| Активность АсАТ, Ед/л | 21,9 (17,8–26,0) | 22,0 (18,0–29,0) | 22,0 (18,0–28,0) | 23,5 (19,0–31,0) | 21,7 (18,2–24,6) | – |
| Содержание общего билирубина, мкмоль/л | 13,1 (10,0–17,8) | 12,8 (9,8–17,0) | 12,2 (9,7–14,6) | 13,0 (9,6–18,0) | 13,6 (9,9–17,9) | – |
| Содержание мочевины, моль/л | 5,1 (4,5–6,1) | 5,2 (4,5–6,2) | 5,4 (4,5–6,0) | 5,5 (4,5–6,9) | 5,4 (4,8–6,7) | – |
| Содержание креатинина, мкмоль/л | 89,6 (81,0–98,5) | 89,0 (80,4–98,0) | 87,4 (81,5–99,0) | 90,0 (83,0–98,0) | 89,0 (81,1–98,5) | – |
| Содержание мочевой кислоты, мкмоль/л | 356 (300–395) | 340 (296–393) | 366 (311–406) | 360 (314–436) | 359 (326–378) | – |
| Содержание общего холестерина, ммоль/л | 5,1 (4,4–5,7) | 5,1 (4,4–5,8) | 5,3 (4,7–6,1) | 5,6 (4,6–6,5) | 5,5 (5,2–6,2) | 1–5 = 0,005 |

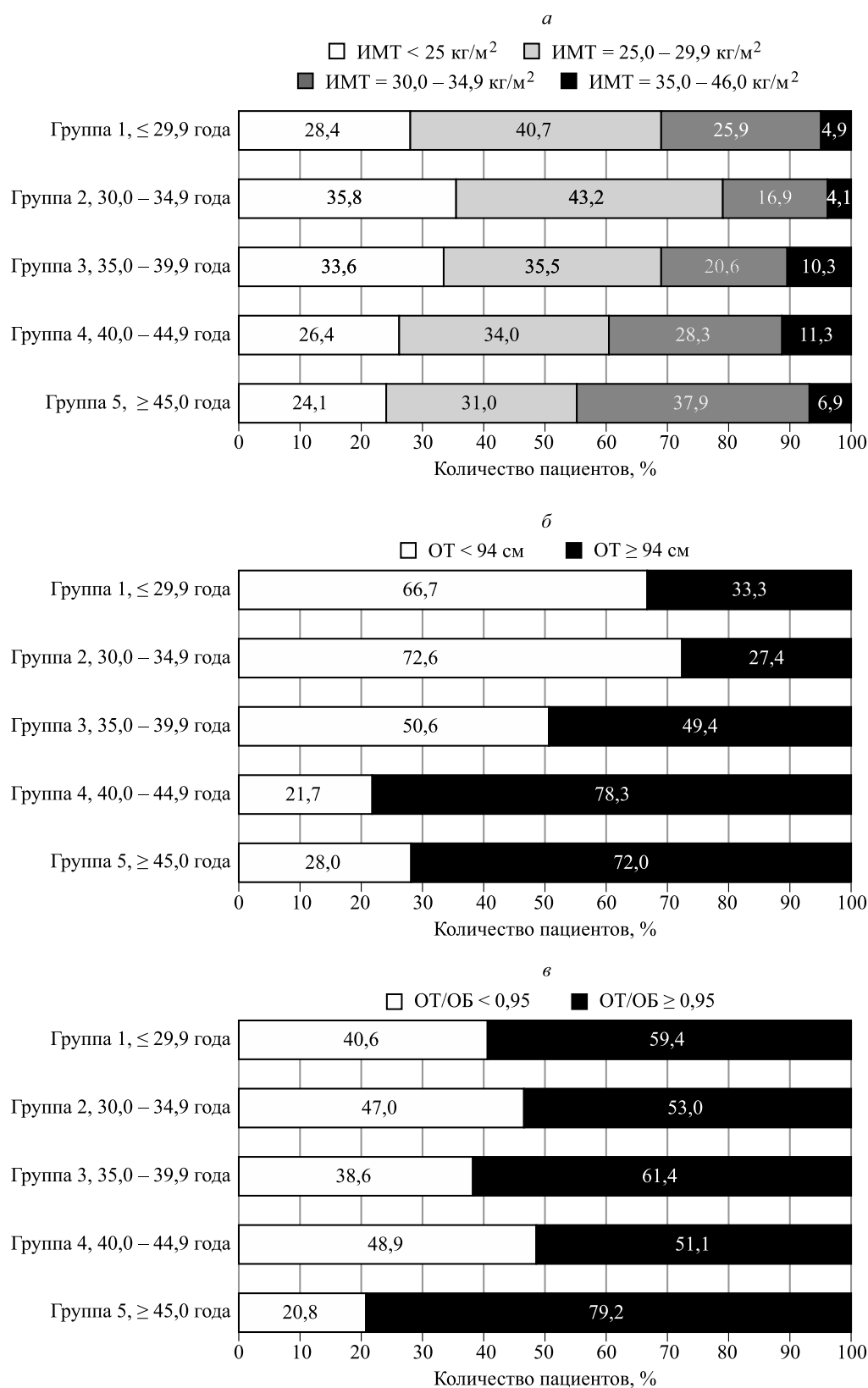


Рис. 1. Диаграмма распределения частоты нормальной и избыточной массы тела, ожирения разной степени выраженности (а), частоты абдоминального ожирения (ОТ ≥ 94см) (б), частоты случаев верхнего и нижнего типов распределения жира (в) в группах пациентов разного возраста

Fig. 1. Diagram of the distribution of the frequency of normal and overweight, obesity of varying severity (a), of abdominal obesity (WC ≥ 94 cm) (б), of cases of upper and lower types of fat distribution (в) in the age groups of patients

группе 3 достоверно увеличивался, далее в группах 3–5 стабилизировался. При этом разница с возрастом мужчины значительно возрастала от групп 1–2 (1 год) к группам 4 и 5 (6 и 11 лет).

Масса тела и величина ИМТ, начиная с группы 2, повышались, достигая статистически значимого отличия в группе 4. В группе 1 величины этих показателей имели тенденцию к повышению относительно группы 2. Аналогичные возрастные изменения выявлены относительно ОТ и ОБ, величина отношения ОТ/ОБ достоверно увеличивалась от групп 1–2 к группе 5. В биохимической характеристике обращает на себя внимание статистически значимое уменьшение содержания общего белка в группе 5, увеличение уровня глюкозы и активности АлАТ от группы 1 к 4 со снижением величин показателей к группе 5, повышение концентрации общего холестерина с возрастом. По остальным параметрам достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено.

На рис. 1, а представлены данные о частоте встречаемости в возрастных группах мужчин нормальной и избыточной массы тела, ожирения 1-й степени и отдельно ожирения 2-й степени и более (различия между группами не значимы, критерий χ^2 Пирсона $p > 0,05$). Обращает на себя внимание, что у мужчин группы 1 частота ожирения всех степеней выше в полтора раза, чем в группе 2. Начиная с группы 2 отмечено нарастание частоты встречаемости ожирения всех степеней на фоне снижения частоты встречаемости нормальной и избыточной массы тела, что совпадает с литературными сведениями о возрастном увеличении массы тела у мужчин, обусловленном накоплением жира [9].

На рис. 1, б представлены данные о частоте встречаемости абдоминального ожирения у мужчин в разных возрастных группах (по критерию χ^2 Пирсона различия между группами статистически значимы, $p < 0,036$; при попарном сравнении между группами $p_{2,4} = 0,003$). Как и при рассмотрении величин массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ (см. таблицу), видно, что наиболее выраженные различия по частоте встречаемости абдоминального ожирения имеются между возрастными группами 2 и 4. В группе 3 величины всех перечисленных показателей занимают промежуточные значения. В группах 1 и 5 выявленная «возрастная» закономерность нарушается. В группе 1 отмечены большие величины всех показателей относительно группы 2, а в группе 5 – меньшие относительно группы 4. Из рис. 1, в видно, что во всех изученных группах преобладает верхний тип отложения жира, достигая максимальной частоты встречаемости у мужчин 45 лет и старше (группа 5) (по критерию χ^2 Пирсона различия между

группами статистически значимы, $p < 0,000$; при попарном сравнении между группами $p_{1,5} < 0,000$, $p_{2,3} = 0,002$, $p_{2,4} = 0,005$, $p_{2,5} < 0,000$).

Анализ частоты встречаемости нарушений углеводного обмена у мужчин разных возрастных групп (рис. 2) показал, что отмечается та же закономерность в изменении величины этого показателя между возрастными группами, что и при анализе частоты случаев накопления избыточной жировой ткани и абдоминального ожирения (по критерию χ^2 Пирсона различия между группами статистически значимы, $p = 0,025$; при попарном сравнении между группами $p_{2,4} < 0,000$). От группы 2 к группе 4 отмечается увеличение частоты случаев гипергликемии, в группе 1 этот показатель значительно выше (более чем в 3 раза), чем в группе 2, а в группе 5 ниже, чем в группе 4, в 2 раза. На рис. 2, б представлены данные о частоте случаев превышения активности АЛТ относительно референсных значений у мужчин разных возрастных групп (различия между группами не значимы, критерий χ^2 Пирсона $p > 0,05$). В группе 5 относительно группы 4 частота случаев повышенной активности фермента, указывающая на наличие признаков патологии печени, ниже, чем в группе 4; в группе 1 величина этого признака относительно группы 2 также меньше.

По результатам анализа зависимости между возрастом и величинами общих показателей, антропометрических и биохимических характеристик мужчин из бесплодных пар выявлены прямые корреляционные связи возраста со стажем бесплодия в браке ($r = 0,28$, $p < 0,000$), ОТ ($r = 0,178$, $p < 0,001$), отношением ОТ/ОБ ($r = 0,284$, $p < 0,000$), уровнем глюкозы ($r = 0,153$, $p < 0,001$), активностью АлАТ ($r = 0,104$, $p = 0,050$), содержанием общего холестерина ($r = 0,195$, $p < 0,000$), а также обратная связь с концентрацией общего белка ($r = -0,139$, $p < 0,001$).

Обсуждение

Известно, что старение мужчины способствует выработке сперматозоидов с низким генетическим качеством, включая повреждение и фрагментацию ДНК, мутации и анеуплоидии, различные эпигенетические изменения [10, 11]. Одним из наиболее серьезных негативных последствий пожилого возраста отца является повышенный риск мертворождения [12]. Ранее нами опубликованы данные об отрицательной динамике параметров спермограммы, доли морфологически нормальных форм сперматозоидов, НВА-теста и выраженности фрагментации ДНК сперматозоидов в возрастном аспекте у мужчин из бесплодных пар [13].

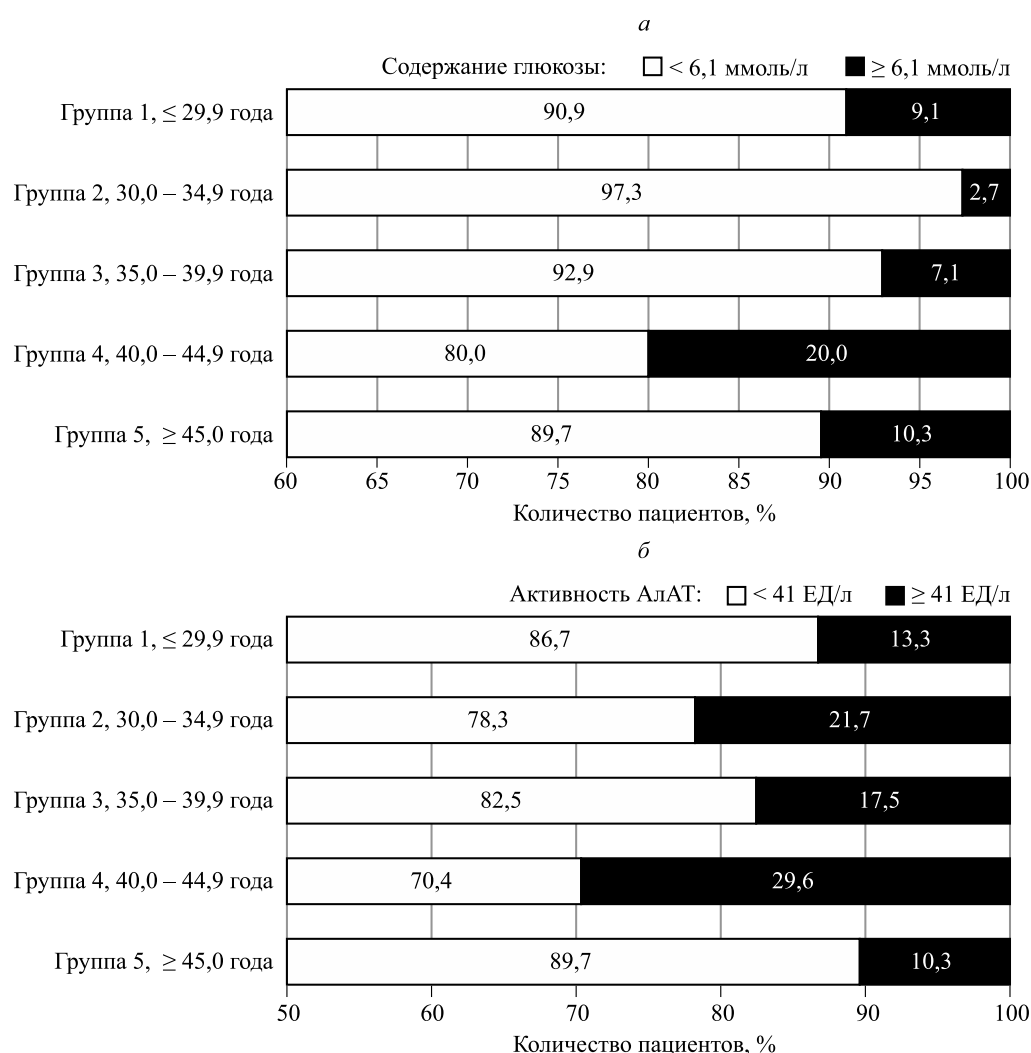


Рис. 2. Диаграмма распределения частоты случаев гипергликемии (а) и признаков патологии печени (б) у пациентов разных возрастных групп

Fig. 2. Diagram of the distribution of the frequency of cases of hyperglycemia (a) and of liver pathology signs (б) in patients of different age groups

За последние годы отмечен стремительный рост распространенности избыточной массы тела и ожирения [14], опубликованы результаты работ и ряд метаанализов об их негативном влиянии у мужчин на вероятность развития бесплодия [15–17], концентрацию [18–20], подвижность [15] и морфологию сперматозоидов [14], уровень фрагментации ДНК сперматозоидов [15, 16, 21], эффективность вспомогательных репродуктивных технологий [15, 22], вероятность прерывания беременности [16], шанс живорождения [15] и показатели здоровья детей [15, 17]. В экспериментальном исследовании прямо показано снижение фертильности самцов при избытке жировой ткани [23]. В этом ключе интересными представляются работы, демонстрирующие большее количество отрицательных корреляционных связей индекса VAI (visceral adiposity index), чем ИМТ, с параметрами спермограммы и гормональ-

ным статусом у мужчин [24], более выраженное негативное влияние абдоминального (верхнего), а не нижнего типа распределения жировой ткани на сперматогенез [25, 26].

Полученные нами результаты демонстрируют нарастание характерных возрастных изменений величин ряда изученных показателей у обследованных мужчин из бесплодных пар от группы 2 к группе 4 (см. таблицу). Эти изменения представлены нарастанием массы тела, величины ИМТ, а также ОТ и отношения ОТ/ОБ, характеризующих увеличение массы жировой ткани в абдоминальной области. Однако у мужчин группы 1 величины указанных показателей оказались больше, чем у мужчин группы 2. При этом частоты встречаемости верхнего и нижнего типов распределения жира у мужчин группы 1 составили 60 и 40 % соответственно, т.е., несмотря на молодой возраст – менее 30 лет, у мужчин группы 1 отложение избыточной

жировой ткани происходило преимущественно в абдоминальной области. В проведенных ранее исследованиях [27] определено, что у молодых мужчин из общей популяции в возрасте до 30 лет соотношение верхнего и нижнего типов распределения жира составляло 30 и 70 % соответственно. Учитывая приведенные выше сведения [24–26], можно предположить, что у молодых мужчин из бесплодных пар инфертильность во многом обусловлена негативными эффектами, ассоциированными с накоплением жировой ткани, как подкожной, так и висцеральной, в абдоминальной области.

У молодых мужчин группы 1 из бесплодных пар по сравнению с мужчинами группы 2 более чем в 3 раза повышена частота случаев гипергликемии, что позволяет предполагать наличие у них инсулинорезистентности периферических тканей, которая, по мнению И.И. Дедова [28], лежит в основе патогенеза абдоминального ожирения. На фоне инсулинорезистентности и ассоциированных патологических процессов развивается системное воспаление [29–31], которое сопровождается активацией окислительного стресса, являющегося важной причиной развития мужского бесплодия. Рядом ведущих европейских андрологов выделяется даже отдельная форма инфертильности – MOSI (Male Oxidative Stress Infertility) [32].

Следует отметить, что у мужчин из группы 5 часть анализируемых показателей (масса тела, частота ожирения 2-й степени и выше, частота гипергликемии и повышенной активности АлАТ) оказались меньше, чем у мужчин из группы 4. Это частично может быть обусловлено психологическими причинами, а именно большим вниманием мужчин из старшей возрастной группы к состоянию своего здоровья и проведением адекватной терапии коморбидной патологии в связи со значительной разницей в возрасте с женщинами в паре (11 лет).

Известно, что коморбидная соматическая патология ассоциирована с развитием мужского бесплодия [33], а ее лечение достоверно улучшает показатели сперматогенеза [34]. Полученные нами результаты, указывающие на возраст-зависимый рост величины ИМТ, частоты абдоминального ожирения и ассоциированных нарушений метаболического статуса (гипергликемии, гиперхолестеринемии, признаков нарушения функции печени), свидетельствуют о необходимости своевременного выявления и коррекции этих нарушений при лечении бесплодия у мужчин.

Заключение

У молодых мужчин из бесплодных пар в возрасте до 30 лет инфертильность во многом об-

условлена негативными эффектами, ассоциированными с накоплением жировой ткани (как подкожной, так и висцеральной) в абдоминальной области. В последующие возрастные периоды у мужчин из бесплодных пар могут суммироваться негативные эффекты абдоминального ожирения и других медико-социальных факторов мужского бесплодия [4]. У мужчин из бесплодных пар 40–45 лет выявлена максимально неблагоприятная ситуация по частоте встречаемости абдоминального ожирения и ассоциированных нарушений метаболического статуса.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации «Ожирение». Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», общественная организация «Общество бариатрических хирургов». 2020. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/ozhirenie_vzroslye.pdf

Clinical recommendations “Obesity”. Public organization “Russian Association of Endocrinologists”, public organization “Society of Bariatric Surgeons”. 2020. Available by: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/ozhirenie_vzroslye.pdf [In Russian].

2. Клинические рекомендации «Мужское бесплодие». Российское общество урологов. 2019. Режим доступа: <https://avur.international/wp-content/uploads/2019/07/Muzhskoe-besplodie-klinicheskie-rekomendatsii.pdf>

Clinical recommendations “Male infertility”. Russian Society of Urologists. 2019. Available at: <https://avur.international/wp-content/uploads/2019/07/Muzhskoe-besplodie-klinicheskie-rekomendatsii.pdf> [In Russian].

3. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Obesity and overweight. Information bulletin WHO. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [In Russian].

4. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Свиридова М.А., Лутов Ю.В. Медико-социальные факторы риска бесплодия у мужчин. *Андрол. и генит. хирургия*. 2016;17(3):47–53. doi: 10.17650/2070-9781-2016-17-3-47-53

Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Sviridova M.A., Lutov Yu.V. Sociomedical risk factors for male infecundity. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*. 2016;17(3):47–53. [In Russian]. doi: 10.17650/2070-9781-2016-17-3-47-53

5. Leisegang K., Henkel R., Agarwal A. Obesity and metabolic syndrome associated with systemic in-

flammation and the impact on the male reproductive system. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2019;82(5):e13178. doi: 10.1111/aji.13178

6. Aitken R.J. Not every sperm is sacred; a perspective on male infertility. *Mol. Hum. Reprod.* 2018;24(6):287–298. doi: 10.1093/molehr/gay010

7. Mazur D.J., Lipshultz L.I. Infertility in the aging male. *Curr. Urol. Rep.* 2018;19(7):54. doi: 10.1007/s11934-018-0802-3

8. Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Karapetyan A.R., Astrakhantseva E.L. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution. *Health.* 2012; 4:1381–1389. doi: 10.4236/health.2012.412A200

9. Меньшикова Л.В., Бабанская Е.Б. Половозрастная эпидемиология ожирения. *Ожирение и метаболизм.* 2018;15(2):17–22. doi: 10.14341/omet8782

Menshikova L.V., Babanskaya E.B. Age and sex epidemiology of obesity. *Obesity Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2018;15(2):17–22. [In Russian] doi: 10.14341/omet8782

10. Kaarouch I., Bouamoud N., Madkour A., Louanjli N., Saadani B., Assou S., Aboulmaouahib S., Amzazi S., Copin H., Benkhalifa M., Sefrioui O. Paternal age: Negative impact on sperm genome decays and IVF outcomes after 40 years. *Mol. Reprod. Dev.* 2018;85(3):271–280. doi: 10.1002/mrd.22963

11. Yatsenko A.N., Turek P.J. Reproductive genetics and the aging male. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018;35(6):933–941. doi: 10.1007/s10815-018-1148-y

12. Urhoj S.K., Andersen P.K., Mortensen L.H., Smith D.G., Andersen N.A.M. Advanced paternal age and stillbirth rate: a nationwide register-based cohort study of 944,031 pregnancies in Denmark. *Eur. J. Epidemiol.* 2017;32(3):227–234. doi: 10.1007/s10654-017-0237-z

13. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Янковская С.В. Комплексный анализ эякулята мужчин из бесплодных пар в возрастном аспекте. *Андрология и генитальная хирургия.* 2021;22(3):56–69. doi: 10.1765/1726-9784-2021-22-2-56-69

Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Yankovskaia S.V. Comprehensive analysis of male ejaculate from infertile couples in the age aspect. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2021;22(3):56–69. [In Russian]. doi: 10.17650/1726-9784-2021-22-3-56-69

14. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., Mullany E.C., Biryukov S., Abbafati C., Abera S.F., ..., Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766–781 doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8

15. Campbell J.M., Lane M., Owens J.A., Bakos H.W. Paternal obesity negatively affects male fer-

tility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2015;31(5):593–604. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.07.012

16. Aly J.M., Polotsky A.J. Paternal diet and obesity: effects on reproduction. *Semin. Reprod. Med.* 2017;35(4):313–317. doi: 10.1055/s-0037-1602593

17. Campbell J.M., McPherson N.O. Influence of increased paternal BMI on pregnancy and child health outcomes independent of maternal effects: A systematic review and meta-analysis. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2019;13(6):511–521. doi: 10.1016/j.orcp.2019.11.003

18. Bieniek J.M., Kashanian J.A., Deibert C.M., Grober E.D., Lo K.C., Brannigan R.E., Sandlow J.I., Jarvi K.A. Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men. *Fertil. Steril.* 2016;106(5):1070–1075. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.041

19. Sermondade N., Faure C., Fezeu L., Shayeb A.G., Bonde J.P., Jensen T.K., Van Wely M., Cao J., Martini A.C., Eskandar M., ..., Czernichow S. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2013;19(3):221–231. doi: 10.1093/humupd/dms050

20. Guo D., Wu W., Tang Q., Qiao S., Chen Y., Chen M., Teng M., Lu C., Ding H., Xia Y., ... Wang X. The impact of BMI on sperm parameters and the metabolite changes of seminal plasma concomitantly. *Oncotarget.* 2017;8(30):48619–48634. doi: 10.18632/oncotarget.14950

21. Sepidarkish M., Maleki-Hajiagha A., Maroufizadeh S., Rezaeinejad M., Almasi-Hashiani A., Razaavi M. The effect of body mass index on sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Obes. (Lond).* 2020;44(3):549–558. doi: 10.1038/s41366-020-0524-8

22. Le W., Su S.H., Shi L.H., Zhang J.F., Wu D.L. Effect of male body mass index on clinical outcomes following assisted reproductive technology: a meta-analysis. *Andrologia.* 2016;48(4):406–424. doi: 10.1111/and.12461

23. Crean A.J., Senior A.M. High-fat diets reduce male reproductive success in animal models: A systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2019;20(6):921–933. doi: 10.1111/obr.12827

24. Turan E., Öztekin Ü. Relationship between visceral adiposity index and male infertility. *Andrologia.* 2020;52(4):e13548. doi: 10.1111/and.13548

25. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Шейна Ю.И. Параметры эякулята у пациентов с абдоминальным ожирением. *Андрология и генитальная хирургия.* 2015;16(1):88–93. doi: 10.17650/2070-9781-2015-1-88-93

Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Sheina Yu.I. Ejaculate parameters in patients with abdominal obesity. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2015;16(1):88–93. [In Russian]. doi: 10.17650/2070-9781-2015-1-88-93

26. Keszthelyi M., Gyarmathy V.A., Kaposi A., Kopa Z. The potential role of central obesity in male infertility: body mass index versus waist to hip ratio as they relate to selected semen parameters. *BMC Public Health*. 2020;20(1):307. doi: 10.1186/s12889-020-8413-6
27. Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Карапетян А.Р., Лутов Ю.В. Ассоциация возрастного ожирения с метаболическим синдромом у мужчин. *Успехи геронтол.* 2016; 29(1):86–92.
- Pinkhasov B.B., Selyatitskaya V.G., Karapetyan A.R., Lutov Yu.V. Association of age obesity and metabolic syndrome in men. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2016; 29(1):86–92. [In Russian].
28. Морбидное ожирение. Ред. И.И. Дедов. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. 608 с.
- Morbid obesity. Ed. I.I. Dedov. Moscow, 2014. 608 p. [In Russian].
29. Расин М.С. Хроническое воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы). *Эксперим. и клин. урол.* 2016; 1:52–57.
- Rasin M.S. Chronic inflammation and insulin resistance in the pathogenesis of benign prostate hyperplasia (review). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology*. 2016; 1:52–57. [In Russian].
30. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Мед. иммунол.* 2012; 12(1-2):9–20.
- Chereshnev V.A., Gusev E.Yu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2012; 12(1-2):9–20. [In Russian]
31. Кайдашев И.П. NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Международ. эндокринолог. ж.* 2011; 3(35): 35–40.
- Kaidashev I.P. NF-κB-signaling as a basis for systemic inflammation, insulinoreistance, lipotoxicity, diabetes mellitus type 2 and atherosclerosis. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal = International Journal of Endocrinology*. 2011; 3(35): 35-40. [In Russian].
32. Agarwal A., Parekh N., Panner Selvam M.K., Henkel R., Shah R., Homa S.T., Ramasamy R., Ko E., Tremellen K., Esteves S., ..., Harlev A. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed terminology and clinical practice guidelines for management of idiopathic male infertility. *World J. Mens Health*. 2019;37(3):296–312. doi: 10.5534/wjmh.190055
33. Eisenberg M.L., Li S., Behr B., Pera R.R., Cullen M.R. Relationship between semen production and medical comorbidity. *Fertil. Steril.* 2015;103(1):66–71. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.017
34. Shiraishi K., Matsuyama H. Effects of medical comorbidity on male infertility and comorbidity treatment on spermatogenesis. *Fertil. Steril.* 2018;110(6):1006–1011.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.07.002

Сведения об авторах:

Елена Александровна Епанчинцева, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9041-2687, e-mail: epane@yandex.ru
Светлана Валерьевна Янковская, ORCID: 0000-0001-8486-3185, e-mail: 179324865@list.ru
Вера Георгиевна Селятицкая, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: ccem@centercem.ru

Information about the authors:

Elena A. Epanchintseva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9041-2687, e-mail: epane@yandex.ru
Svetlana V. Yankovskaya, ORCID: 0000-0001-8486-3185, e-mail: 179324865@list.ru
Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: ccem@centercem.ru

Поступила в редакцию 17.11.2021
Принята к публикации 22.12.2021

Received 17.11.2021
Accepted 22.12.2021

Оригинальное исследование / Original article

Особенности иммунного реагирования у детей при острых респираторных инфекциях, вызванных ДНК- и РНК-содержащими вирусами

О.О. Обухова, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева, О.М. Горбенко, А.П. Шваюк

ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Вопросы иммунопатогенеза острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) сохраняют свою актуальность, несмотря на длительную историю их изучения. Целью исследования было изучение особенностей содержания некоторых цитокинов в сыворотке крови детей при ОРВИ, вызванных ДНК- и РНК-содержащими вирусами. **Материал и методы.** Обследовано 92 ребенка с ОРВИ в возрасте от 1 года до 15 лет, госпитализированных в стационар Детской городской клинической больницы № 6 г. Новосибирска. С целью установления этиологического фактора проведено исследование методом ПЦР в реальном времени (тест-системы АмплиСенсОРВИ-скрин-FL, «ИнтерЛабСервис», Россия) смывов слизи из носа и зева на наличие генетического материала вирусов, вызывающих ОРВИ. Содержание в сыворотке крови IL-8, IL-17, IFN- γ определяли методом твердофазного ИФА с использованием коммерческих тест-систем ООО «Цитокин» (Россия). **Результаты и их обсуждение.** Сформированы 4 группы: I группа ($n = 20$) – дети с ОРВИ, вызванными ДНК-содержащими вирусами (аденовирусы группы В, С, Е, бокавирус); II группа ($n = 53$) – дети с ОРВИ, вызванными РНК-содержащими вирусами (РС-вирус, метапневмовирус, вирусы парагриппа 1, 2, 3, 4, риновирус и коронавирусы); III группа ($n = 12$) – дети с ОРВИ, вызванными микст-инфекцией; IV группа ($n = 7$) – генетический материал возбудителя не выделен. Концентрация IL-8, IL-17, IFN- γ во всех группах достоверно превышала нормативные значения. Уровень IFN- γ и IL-8 у пациентов с ДНК-вирусами был больше, чем у детей с РНК-содержащими вирусами (в случае IL-8 – статистически значимо). При различных этиологических вирусных агентах отмечены различия содержания IFN- γ , IL-8 и IL-17, однако они не были достоверными. **Заключение.** Полученные результаты могут служить подтверждением того, что функциональные особенности реагирования иммунной системы у детей с ОРВИ обусловлены не столько этиологическим фактором, сколько ее индивидуальным состоянием. При ОРВИ у детей наличие генетического материала более чем одного вируса, видимо, не является значимым потенцирующим фактором активации иммунного реагирования. При этом отрицательный результат ПЦР при развернутой клинической картине ОРВИ не исключает вирусного генеза заболевания.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкины, интерферон, респираторные вирусы, дети, иммунитет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Обухова О.О., e-mail: trio188@yandex.ru

Для цитирования: Обухова О.О., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Горбенко О.М., Шваюк А.П. Особенности иммунного реагирования у детей при острых респираторных инфекциях, вызванных ДНК- и РНК-содержащими вирусами. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(1):72–78. doi: 10.18699/SSMJ20220108

Features of the immune response in children with acute respiratory infections caused by DNA and RNA viruses

O.O. Obukhova, T.I. Ryabichenko, G.A. Skosyreva, O.M. Gorbenko, A.P. Shvayuk

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

Abstract

The issues of immunopathogenesis of acute respiratory viral infections (ARVI) remain relevant, despite a long history of study. The aim of the study was to investigate the characteristics of the content of some cytokines in the blood serum of children with ARVI caused by DNA and RNA-containing viruses. **Material and methods.** We examined 92 children with ARVI at the age from 1 to 15 years, hospitalized in the hospital of the Children's Clinical Hospital No. 6 (Novosibirsk). In order to determine the etiological factor, a study was carried out using the RT-PCR method (test systems AmpliSensORVI-screen-FL, "InterLabService", Russia) of mucus from the nose and throat for the presence of genetic material of viruses that cause ARVI. Determination of the content of IL-8, IL-17, IFN- γ in the blood serum in children of all groups was carried out by the method of solid-phase ELISA using commercial test systems of LLC "Cytokin" (Russia). **Results and discussion.** 4 groups were formed: group I ($n = 20$) children with ARVI caused by DNA-containing viruses (group B, C, E adenoviruses, bocaviruses); group II ($n = 53$) children with ARVI caused by RNA viruses (RS virus, metapneumovirus, parainfluenza viruses 1, 2, 3, 4, rhinovirus and coronaviruses); group III ($n = 12$) children with ARVI caused by mixed infection; group IV ($n = 7$) – the genetic material of the pathogen has not been isolated. Concentration of IL-8, IL-17, IFN- γ was significantly increased in all groups compared to the normative values. Higher values of IFN- γ and IL-8 were revealed in patients with DNA viruses compared with the group with RNA-containing viruses, although the excess of IFN- γ was not statistically significant. Differences in the content of IFN- γ , IL-8 and IL-17 were noted for various etiological viral agents, but they were not significant. **Conclusions.** The results obtained can serve as confirmation that the functional characteristics of the response of the immune system in children with ARVI are determined not so much by the etiological factor as by its individual state. With ARVI in children, the presence of genetic material from more than one virus, apparently, is not a significant potentiating factor in the activation of the immune response. At the same time, a negative PCR result with a detailed clinical picture of ARVI does not exclude the viral genesis of the disease.

Key words: cytokines, interleukins, interferon, respiratory viruses, children, immunity.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Correspondence author: Obukhova O.O., e-mail: trio188@yandex.ru

Citation: Obukhova O.O., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P. Features of the immune response in children with acute respiratory infections caused by DNA and RNA viruses. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):72–78. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220108

Введение

Проблема острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) определяется их широким распространением, полиэтиологичностью. При этом респираторные вирусы вызывают клинически различные заболевания, от легких самоограниченных симптомов при вовлечении в процесс верхних дыхательных путей (ринит) до угрожающих жизни синдромов, связанных с поражением нижних дыхательных путей, таких как бронхолит и пневмония [1–3]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ОРВИ регистрируют в детском возрасте, что связывается с особенностями формирования иммунного реагирования у детей, нарушением микробиологического состояния как кишечника, так и носоглотки, с достаточно частым формированием очагов хронического воспаления [4, 5].

Внедрение новых методов лабораторной диагностики не только облегчило идентификацию уже известных вирусов, но и привело к обнаружению ранее неизвестных вирусов, поражающих слизистые дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Так, идентифицированы

мета-пневмовирус человека (HMPV) и бокавирус человека (HBoV) [6, 7]. Проблема ОРВИ, несмотря на длительную историю вирусологических, клинических и патогенетических исследований, остается крайне актуальной. В группу вирусов, вызывающих поражение респираторного тракта (а также комбинированное поражение респираторного и желудочно-кишечного тракта), входят как ДНК-, так и РНК-содержащие вирусы. Известно, что при различных вирусных инфекциях достаточно часто развивается однотипная симптоматика и, наоборот, при заболеваниях, вызванных однородным этиологическим агентом, клинические проявления могут различаться [8, 9]. Это требует более активного исследования иммунологических реакций при различных ОРВИ с определением их клинико-иммунологических особенностей с целью возможного прогнозирования тяжести течения заболевания и назначения оптимальной терапии [10].

Целью исследования явилось изучение особенностей содержания некоторых цитокинов в сыворотке крови детей при ОРВИ, вызванных ДНК- и РНК-содержащими вирусами.

Материал и методы

Выполнено обследование 92 детей с ОРВИ, госпитализированных в стационар Детской городской клинической больницы № 6 г. Новосибирска в первые 2–3 суток от начала заболевания. Возраст детей составлял от 1 года до 15 лет. Постановка диагноза проводилась на основе стандартного клинического и общелабораторного обследования.

С целью определения этиологического фактора исследовали биологические образцы (смывы слизи из носа и зева) на наличие генетического материала вирусов, вызывающих острые респираторные заболевания: РНК респираторно-синцитиального вируса (human Respiratory Syncytial virus – hRSv), метапневмовируса (human Metapneumovirus – hMpv), вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов (human Parainfluenzavirus-1-4 – hPiv), коронавирусов видов OC43, E229, NL63, HKU1 (human Coronavirus – hCov), риновирусов (human Rhinovirus – hRv), ДНК аденовирусов групп В, С, Е (human Adenovirus В, С, Е – hAdv) и бокавируса (human Bocavirus – hBov), методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени на оборудовании Real-time CFX96 (Bio-Rad, США) с помощью тест-систем Ампли Сенс ОРВИ-скрин-FL («ИнтерЛабСервис», Россия).

У детей всех групп определяли содержание в сыворотке крови IL-8, IL-17, IFN- γ с использованием коммерческих тест-систем для ИФА производства ООО «Цитокин» (Россия) по инструкции производителя. Результаты регистрировали на вертикальном фотометре Униплан (Россия) при длине волны 450 нм. Концентрацию цитокинов выражали в пг/мл. В качестве нормативных использовали значения, представленные в литературе [11, 12].

На основании полученных результатов сформированы четыре группы: I группа ($n = 20$) – дети с ОРВИ, вызванными ДНК-содержащими вирусами (аденовирусы группы В, С, Е, бокавирус); группа II ($n = 53$) – дети с ОРВИ, вызванными РНК-содержащими вирусами (RS-вирус, метапневмовирус, вирусы парагриппа 1, 2, 3, 4, риновирус и коронавирусы); III группа ($n = 12$) – дети с ОРВИ, вызванными несколькими вирусами (mixed infection); IV группа ($n = 7$) – возбудитель ОРВИ не выделен.

Клинические проявления в группах были однотипными. Критерием включения в исследование являлось наличие признаков острой респираторной инфекции не более трех дней от начала заболевания, критериями исключения – наличие сопутствующих острых бактериальных

и обострений хронических воспалительных заболеваний любой локализации, обострений аллергических реакций, а также эндокринных, аутоиммунных и опухолевых процессов (способных влиять на течение воспалительного процесса и взаимосвязи в цитокиновой сети). Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015). В группе детей с ОРВИ у всех законных представителей пациентов (родителей) получено добровольное информированное согласие на забор биологических жидкостей, а также на использование данных исследования в научных целях.

Абсолютные значения исследованных количественных показателей представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки ($M \pm m$). Сравнительный анализ показателей проводили с использованием критерия множественного сравнения Ньюмена – Кейлса. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5%-м уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Наибольшее число (57,63 %) представляли инфекции, вызванные РНК-содержащими вирусами. У 21,65 % детей инфекция была обусловлена ДНК-содержащими вирусами. У 7,61 % детей генетического материала вирусных агентов не обнаружено, что, однако, не исключает наличие вируса как этиологического фактора. В 13,11 % случаев выявлена микст-инфекция. В этой группе больных определяло, как правило, разнообразное сочетание двух вирусов: риновирус + метапневмовирус, риновирус + аденовирус, аденовирус + RS-вирус, парагрипп + риновирус, коронавирус + риновирус, бокавирус + метапневмовирус и другие сочетания.

Из РНК-содержащих вирусов в качестве этиологического агента ОРВИ наиболее часто определялся RS-вирус (26,06 %). Вторым по частоте был ДНК-содержащий аденовирус (15,34 %). Затем в порядке убывания выявлялись риновирус (13,11 %), парагрипп (7,62 %), метапневмовирус (6,52 %) – РНК-содержащие, далее – бокавирус – 6,31 % (ДНК-содержащий) и коронавирус – 4,32 %

Таблица 1. Уровень цитокинов в сыворотке крови детей с ОРВИ

Table 1. Cytokine content in blood serum of children with ARVI

| Группа | Содержание цитокина, пг/мл | | |
|-------------------|----------------------------|----------------------|---------------------|
| | IFN- γ | IL-8 | IL-17 |
| I (РНК-вирусы) | 91,6 \pm 28,2** | 347,5 \pm 37,9*** | 106,5 \pm 9,6** |
| II (ДНК-вирусы) | 165,6 \pm 48,2*** | 506,9 \pm 90,0***# | 238,8 \pm 74,9*** |
| III (микст) | 48,9 \pm 10,9**^ | 309,8 \pm 98,5***^ | 92,9 \pm 4,6** |
| IV (не обнаружен) | 63,3 \pm 7,2**^ | 320,9 \pm 27,7***^ | 197,7 \pm 37,5*** |
| Норма [11, 12] | 1,69 \pm 0,44 | 1,62 \pm 0,62 | 4,61 \pm 1,52 |

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих нормативных значений (** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$), показателей I группы (# – при $p < 0,05$) и II группы (^ – при $p < 0,05$).

(РНК-содержащий). То есть какой-либо закономерности в частоте определения у детей с ОРВИ ДНК- и РНК-содержащих вирусов не отмечено.

Выбор цитокинов – IFN- γ , IL-8 и IL-17 для исследования определялся особенностями их свойств и участия в патогенетических механизмах развития вирусных инфекций [13–15]. Статистически значимо более высокие концентрации IFN- γ отмечены в группе с ДНК-вирусами по сравнению с группами с микст-инфекцией и с невыявленным возбудителем (табл. 1). Содержание IFN- γ в группе с ДНК-вирусами было в 1,8 раза больше, чем в группе с РНК-содержащими вирусами, но это превышение не достигало статистической значимости. В группе с РНК-вирусами уровень IFN- γ был в 1,9 и 1,4 раза выше, чем у детей с микст-инфекцией и с невыявленным возбудителем соответственно ($p > 0,05$). Крайне интересным представляется факт выявления более низкого уровня IFN- γ (хотя и статистически незначимо) в группе с РНК-вирусами по сравнению с детьми с ДНК-вирусами, что, возможно, объяс-

няется более выраженной супрессией продукции интерферонов РНК-содержащими вирусами. Однако данное предположение требует дальнейших исследований. По сравнению с нормативными значениями содержание IFN- γ во всех группах было статистически значимо увеличено.

Уровень IL-8 в группе II достоверно больше, чем во всех остальных обследованных группах, группы I, III и IV сопоставимы по величине показателя. Концентрация IL-8 и IL-17 в сформированных группах достоверно превышала нормативные значения. По содержанию IL-17 группы значимо не различались.

Наименьшая концентрация IFN- γ выявлена у детей с парагриппом (РНК-вирус) и бокавирусом (ДНК-вирус) (табл. 2). У пациентов с неустановленным возбудителем и у детей с микст-инфекцией содержание IFN- γ также сопоставимо низкое. Более высокие показатели IFN- γ отмечены у детей с метапневмовирусом, РС-вирусом, коронавирусом (РНК-вирусы) и с аденовирусом (ДНК-вирус) ($p > 0,05$). Содержание IFN- γ при

Таблица 2. Уровень цитокинов в сыворотке крови детей с ОРВИ в зависимости от возбудителя

Table 2. Cytokine content in the blood serum of children with ARVI, depending on the pathogen

| Возбудитель | Содержание цитокина, пг/мл | | |
|--------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|
| | IFN- γ | IL-8 | IL-17 |
| РС-вирус | 192,7 \pm 92,5*** | 498,5 \pm 120,4*** | 187,8 \pm 65,4*** |
| Метапневмовирус | 166,8 \pm 98,2*** | 348,6 \pm 61,9*** | 114,8 \pm 20,0** |
| Парагрипп | 42,6 \pm 5,6** | 393,2 \pm 89,4*** | 89,4 \pm 5,7** |
| Риновирус | 72,8 \pm 18,1** | 347,1 \pm 62,9*** | 111,1 \pm 17,4** |
| Коронавирус | 178,7 \pm 110,5*** | 508,5 \pm 212,4*** | 167,8 \pm 69,7*** |
| Аденовирус | 155,8 \pm 44,2*** | 505,7 \pm 75,9*** | 292,1 \pm 122,5*** |
| Бокавирус | 53,6 \pm 8,7** | 124,8 \pm 25,2*** | 97,4 \pm 8,2** |
| Микст инфекции | 48,9 \pm 10,9** | 309,8 \pm 98,5*** | 92,9 \pm 4,6** |
| Вирус не обнаружен | 63,3 \pm 7,2** | 320,9 \pm 27,7*** | 197,7 \pm 37,5*** |
| Норма [11, 12] | 1,69 \pm 0,44 | 1,62 \pm 0,62 | 4,61 \pm 1,52 |

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих нормативных значений (** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$).

любом этиологическом факторе, так же как в группах с микст-инфекцией и при невыявленном патогене, достоверно превышает нормативные значения.

Уровень IL-8 во всех группах значимо больше нормативных значений, однако у детей с бокавирусом (РНК-вирус) его концентрация несколько ниже, чем у инфицированных другими возбудителями. Кроме того, содержание IL-8 у детей с RS-вирусом, коронавирусом (РНК-вирусы) и аденовирусом (ДНК-вирус) более чем в 4 раза выше, чем при бокавирусной инфекции ($p > 0,05$). Концентрация IL-17 во всех группах достоверно превышала норму, но при этом наиболее низкой была у детей с парагриппом (РНК-вирус) и микст-инфекцией. У детей с RS-вирусом (РНК-вирус) и аденовирусом (ДНК-вирус) уровень IL-17 более чем вдвое превышал значения в группах с парагриппом, бокавирусом и микст-инфекцией, но различие не было статистически значимым.

Обращает на себя внимание достаточно большой разброс данных практически во всех группах сравнения: с ДНК- и РНК-содержащими вирусами в качестве этиологического фактора, с микст-инфекцией и с неуточненным агентом в качестве возбудителя. Можно предположить, что это обусловлено тем, что в анализируемые группы входили дети от 1 года до 15 лет, однако имеются данные, что у пациентов разных возрастных групп с ОРВИ нет статистически значимых различий содержания цитокинов в сыворотке крови [16]. При этом хорошо известно, что практически все гены цитокинов являются индуцибельными, поэтому особенности организации и функционирования цитокиновой сети могут быть выявлены в условиях активации иммунокомпетентных клеток [15]. Полученные результаты могут служить подтверждением того, что функциональные особенности реагирования иммунной системы у детей с ОРВИ обусловлены не столько этиологическим фактором, сколько ее индивидуальным состоянием.

Заключение

При исследовании уровней цитокинов у детей с ОРВИ в группах с РНК-содержащими, ДНК-содержащими вирусами, с микст-инфекцией и без определенного этиологического агента отмечено, что содержание IFN- γ , IL-8 и IL-17 достоверно превышало нормативные уровни показателей во всех обследованных группах. При этом концентрация IFN- γ и IL-8 у пациентов с ДНК-вирусами была больше, чем у детей, инфицированных РНК-содержащими вирусами (хотя и статистически не значимо), а также по сравнению с группой микст-

инфекции и группой без выявленного агента. По уровню IL-17 группы достоверно не различались. При различных этиологических вирусных агентах отмечены различия содержания IFN- γ , IL-8 и IL-17, однако они не были статистически значимыми. При этом концентрация изучаемых цитокинов независимо от этиологического агента была достоверно больше нормативных значений. При ОРВИ у детей наличие генетического материала более чем одного вируса, видимо, не является потенцирующим фактором активации иммунного реагирования. При этом отрицательный результат ПЦР при развернутой клинической картине острой респираторной инфекции не исключает вирусного генеза заболевания, что подтверждается активной иммунной реакцией с достаточно высокой продукцией IFN- γ , IL-8 и IL-17.

Список литературы

1. Гладких Р.А., Молочный В.П., Будакова Л.В., Троценко О.Е., Резник В.И., Полеско И.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций у госпитализированных детей г. Хабаровска в эпидемических сезонах 2014–2017 гг. *Дет. инфекции.* 2018;17(2):6–11. doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-2-6-14
2. Рубис Л.В. Характеристика возбудителей острых респираторных вирусных инфекций и значение дезинфекционных мероприятий в предупреждении их распространения. *Дет. инфекции.* 2018;17(1):34–40. doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-34-40
3. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
4. Каннер Е.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Горелов А.В. Острые респираторные инфекции у детей: особенности иммунного ответа и пути коррекции. *РМЖ. Мед. обоз.* 2018;8(11):74–78.
5. Зайцева С.В. Рациональная терапия острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия. Cons. Med.* 2019; 4:32–38. doi:10.26442/26586630.2019.4.190748
6. Cebe-Lopez M., Herberg J., Pardo-Seco J., Gomez-Carballea A., Martinon-Torres N., Salas A., Martín-Sánchez J.M., Gormley S., Sumner E., Fink C., Martín-Torres F., GENDRES network. Viral co-infections in pediatric patients hospitalized with lower tract acute respiratory infections. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0136526. doi: 10.1371/journal.pone.0136526

7. Allander T., Tammi M.T., Eriksson M., Bjerker A., Tiveljung-Lindell A., Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102(36):12891–12896. doi: 10.1073/pnas.0504666102
8. Taylor S., Lopez P., Weckx L., Borja-Tabora C., Ulloa-Gutierrez R., Lazcano-Ponce E., Kerdpanich A., Weber M.A.R., Mascarenas de Los Santos A., Tino-co J.C., ... Nolan T. Respiratory viruses and influenza-like illness: epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample. *J. Infect.* 2017;74(1):29–41. doi: 10.1016/j.jinf.2016.09.003
9. Ruohola A., Waris M., Allander T., Ziegler T., Heikkinen T., Ruuskanen O. Viral etiology of common cold in children. *Emerg. Infect. Dis.* 2009;15(2):344–346. doi: 10.3201/eid1502.081468
10. Кокорева С.П., Трушкина А.В., Большеева Г.С., Михайлова И.С., Белявская А.Г. Этиологическая структура ОРВИ у детей в эпидсезон 2014–2016 гг. *Инфекц. болезни*. 2017;15(S1):133–134.
11. Долгих О.В., Дианова Д.Г., Ланин Д.В., Лыхина Т.С. Регуляторные показатели иммунной системы у детей в условиях техногенной нагрузки. *Мед. иммунол.* 2011;13(4-5):468.
12. Митрофанова М.Н., Гайворонская Т.В., Землин И.А. Возрастные особенности цитокинов периферической крови у детей с врожденной расщелиной губы и неба. *Кубан. науч. мед. вестн.* 2015;1(150):91–97.
13. Железничкова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. *Цитокины и воспаление*. 2009;8(1):10–17.
14. Меняйло М.Е., Малашенко В.В., Шмаров В.А., Газатова Н.Д., Мелашенко В.В., Гончаров А.Г., Селедцова Г.В., Селедцов В.И. Роль интерлейкина-8 в непосредственной функциональной активности Т-лимфоцитов. *Мед. иммунол.* 2017;19(5):529–536. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-529-536
15. Останин А.А., Черных Е.Р. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флюориметрии. *Цитокины и воспаление*. 2005;4(2):25–32.
16. Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Обухова О.О., Митрофанов И.М., Тимофеева Е.П., Карцева Т.В., Курская О.Г. Изучение продукции некоторых цитокинов при вирусных инфекциях, протекающих с диарейным синдромом у детей. *Дет. инфекции*. 2020;19(4):12–18. doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-4-12-18
- epidemiological characteristics of acute respiratory viral infections in hospitalized children in Khabarovsk during the 2014–2017 epidemic seasons. *Detskiye infeksii. = Children's Infections*. 2018;17(2):6–11. [In Russian]. doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-2-6-14
2. Rubis L.V. Characteristics of causative agents of acute respiratory viral infections and the importance of disinfection measures in preventing their spread. *Detskie infeksii = Children Infections*. 2018; 17(1):34–40. [In Russian]. doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-34-40
3. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
4. Kanner E.V., Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Gorelov A.V. Acute respiratory infections in children: features of the immune response and ways of correction. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2018;8(11):74–78. [In Russian].
5. Zaitseva S.V. Rational therapy of acute respiratory diseases in children. *Pediatrics. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019; (4): 32–38. [In Russian]. doi: 10.26442/26586630.2019.4.190748
6. Cebe-Lopez M., Herberg J., Pardo-Seco J., Gomez-Carballa A., Martinon-Torres N., Salas A., Martinón-Sánchez J.M., Gormley S., Sumner E., Fink C., Martinón-Torres F., GENDRES network. Viral co-infections in pediatric patients hospitalized with lower tract acute respiratory infections. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0136526. doi: 10.1371/journal.pone.0136526
7. Allander T., Tammi M.T., Eriksson M., Bjerker A., Tiveljung-Lindell A., Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102(36):12891–12896. doi: 10.1073/pnas.0504666102
8. Taylor S., Lopez P., Weckx L., Borja-Tabora C., Ulloa-Gutierrez R., Lazcano-Ponce E., Kerdpanich A., Weber M.A.R., Mascarenas de Los Santos A., Tino-co J.C., ... Nolan T. Respiratory viruses and influenza-like illness: epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample. *J. Infect.* 2017;74(1):29–41. doi: 10.1016/j.jinf.2016.09.003
9. Ruohola A., Waris M., Allander T., Ziegler T., Heikkinen T., Ruuskanen O. Viral etiology of common cold in children. *Emerg. Infect. Dis.* 2009;15(2):344–346. doi: 10.3201/eid1502.081468
10. Kokoreva S.P., Trushkina A.V., Bolyshcheva G.S., Mikhailova I.S., Belyavskaya A.G. Etiological structure of acute respiratory viral infections in children in the epidemiological season 2014–2016. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2017;15(S1):133–134. [In Russian].

References

1. Gladkikh R.A., Molochny V.P., Budakova L.V., Trotsenko O.E., Reznik V.I., Polesko I.V. Clinical and

11. Dolgikh O.V., Dianova D.G., Lanin D.V., Lykhina T.S. Regulatory indicators of the immune system in children under conditions of anthropogenic load. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2011;13(4-5):468. [In Russian].
12. Mitrofanova M.N., Gayvoronskaya T.V., Zemlin I.A. Age-related features of peripheral blood cytokines in children with congenital cleft lip and palate. *Kubanskiy nauchnyy i meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2015;1(150):91–97. [In Russian].
13. Zheleznikova G.F. Cytokines as predictors of infection course and outcome. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2009;8(1):10–17. [In Russian].
14. Menyaylo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A., Gazatova N.D., Melashchenko O.B., Goncharov A.G., Seledtsova G.V., Seledtsov V.I. The role of interleukin-8 in direct regulation of the functional activity of T-lymphocytes. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2017;19(5):529–536. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-529-536
15. Ostanin A.A., Chernykh E.R. Comparative assessment of the level of 17 cytokines in serum and whole blood of healthy donors by flow fluorimetry. *Citokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2005;4(2):25–32. [In Russian].
16. Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Obukhova O.O., Mitrofanov I.M., Timofeeva E.P., Kartseva T.V., Kurskaya O.G. Study of the production of some cytokines in viral infections occurring with diarrheal syndrome in children. *Detskiye infektsii. = Children's Infections*. 2020;19(4):12–18. [In Russian]. doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-4-12-18

Сведения об авторах:

Ольга Олеговна Обухова, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: trio188@yandex.ru
Татьяна Ивановна Рябиченко, д.м.н., ORCID: 0000-002-0990-0078, e-mail: 2925871@mail.ru
Галина Александровна Скосырева, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5477-3445, e-mail: skosyreva43@mail.ru
Ольга Михайловна Горбенко, к.б.н., ORCID: 0000-0002-5672-9234, e-mail: gorbenko.olga.m@bk.ru
Аля Петровна Шваюк, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8247-7085, e-mail: alya., shvayuk@bk.ru

Information about the authors:

Olga O. Obukhova, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: trio188@yandex.ru
Tatyana I. Ryabichenko, doctor of medical science, ORCID: https: 0000-002-0990-0078, e-mail: 2925871@mail.ru
Galina I. Skosyreva, doctor of medical science, ORCID: 0000-0001-5477-3445, e-mail: skosyreva43@mail.ru
Olga M. Gorbenko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-5672-9234, e-mail: gorbenko.olga.m@bk.ru
Alya P. Shvayuk, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8247-7085, e-mail: alya., shvayuk@bk.ru

Поступила в редакцию

После доработки

Принята к публикации 25.12.2021

Received

Revision received

Accepted 25.12.2021

Скрининговое исследование / Screening

Врожденные пороки сердца у детей г. Челябинска: региональные аспекты 20-летнего мониторинга

О.А. Левашова, С.Ю. Левашов

*Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64*

Резюме

Проблема врожденных пороков сердца (ВПС) у детей определяется не только тяжелым течением, ранним развитием инвалидности, высокочатными методами лечения, но и региональными особенностями. На основе реестра ВПС у детей г. Челябинска проведен мониторинг показателей распространенности заболеваемости с 2000 по 2020 г., рассчитанных на 1000 детского населения с учетом его средней численности. За анализируемый период отмечается почти трехкратное увеличение общего числа детей с ВПС: с 691 человека в 2000 г. до 1903 человек в 2020 г. Выявлен стабильный рост данной патологии на первом году их жизни: 3,9 % в 2000 г., 11,0 % в 2012 г., 12,3 % в 2020 г. Показатели распространенности и первичной заболеваемости ВПС у детей за последние 20 лет характеризуются устойчивым увеличением: соответственно с 3,68 и 0,72 в 2000 г. до 8,04 и 1,48 в 2020 г. В структуре всех ВПС септальные дефекты и открытый артериальный проток занимают лидирующие позиции, составляя 61 % в 2000 г. и 74 % в 2020 г. Увеличение числа ранних оперативных вмешательств, особенно в течение первого года жизни ребенка (с 11 % в 2000 г. до 31 % в 2020 г.), ассоциировано со снижением инвалидности (с 15,7 % в 2000 г. до 4,8 % в 2020 г.). Мониторинг данных реестра, особенно регионального уровня, может быть полезным механизмом для оценки ситуации по ВПС, контролю эффективности как консервативного, так и кардиохирургического лечения.

Ключевые слова: дети, реестр, мониторинг, врожденные пороки сердца, распространенность, инвалидность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Левашова О.А., e-mail: levashovs@mail.ru

Для цитирования: Левашова О.А., Левашов С.Ю. Врожденные пороки сердца у детей г. Челябинска: региональные аспекты 20-летнего мониторинга. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(1):79–85. doi: 10.18699/SSMJ20220109

Congenital heart defects in children of Chelyabinsk: regional aspects of the 20-year monitoring

O.A. Levashova, S.Yu. Levashov

*South Ural State Medical University of Minzdrav of Russia
454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64*

Abstract

The problem of congenital heart defects (CHD) in children, it is determined not only by a severe course, early development of disability, high-cost methods of treatment, but also by regional peculiarities. On the basis of the register of CHD in children in Chelyabinsk, the monitoring of prevalence and morbidity indicators from 2000 to 2020, calculated per 1000 children's population, taking into account its average number, was carried out. During the analyzed period, there was an almost 3-fold increase in the total number of children with CHD: from 691 people in 2000 to 1903 people in 2020. A stable growth of this pathology was revealed in the first year of their life: 3.9 % in 2000, 11.0 % in 2012, 12.3 % in 2020.

The prevalence and primary incidence of CHD over the past 20 years have been characterized by a steady increase: from 3.68 and 0.72 in 2000 to 8.04 and 1.48 in 2020, respectively. Septal defects and open ductus arteriosus occupy leading positions in the structure of all CHD, accounting for 61 % in 2000 and 74 % in 2020. An increase in the number of early surgical interventions, especially during the first year of a child's life (from 11 % in 2000 up to 31 % in 2020) is associated with a decrease in disability (from 15.7 % in 2000 to 4.8 % in 2020). Monitoring of registry data, especially at the regional level, can be a useful mechanism for assessing the situation of CHD, monitoring the effectiveness of both conservative and cardiac surgical treatment.

Key words: children, registry, monitoring, congenital heart defects, prevalence, disability.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Levashova O.A., e-mail: levashovs@mail.ru

Citation: Levashova O.A., Levashov S.Yu. Congenital heart defects in children of Chelyabinsk: regional aspects of the 20-year monitoring. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):79–85. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220109

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) – это аномалии строения сердца и крупных сосудов в период эмбрионального развития, в результате которых возникают нарушения гемодинамики, что может привести к сердечной недостаточности и дистрофическим изменениям в тканях организма. ВПС являются важной медико-социальной проблемой детской и подростковой кардиологии. По частоте встречаемости они занимают третье место после врожденных пороков опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы [1]. Удельный вес всех ВПС (с учетом случаев внутриутробной смерти плода и ранних выкидышей) среди пороков развития достигает 40 % [2]. За последнее столетие в мире наблюдался рост распространенности ВПС с 0,6 в 1930–1934 гг. до 8–9,1 случаев на 1000 живорожденных после 1995 г. [3, 4], а по последним данным EUROCAT Central Registry частота ВПС составляет около 2,5 % от всех новорожденных [5].

Изучение структуры ВПС в динамике позволяет выявить ее региональные особенности. Так, результаты Датского национального регистра ВПС с 1977 по 2016 г. демонстрируют существенный рост встречаемости дефекта межпредсердной перегородки без значимого изменения количества других пороков [6]. ВПС могут быть представлены в изолированной форме или являться частью комплекса множественных врожденных пороков развития. Согласно данным A. Miller et al., в 71 % случаев ВПС были изолированы, в 13,5 % имелись множественные врожденные пороки развития, в 13 % выявлена ассоциация ВПС с генетическими синдромами [7]. В последних случаях возможно взаимное влияние каждого из компонентов синдрома на состояние организма. Только у 70–75 % детей заболевание выявляет-

ся на первом году жизни, у остальных – в более поздние периоды детства [8]. Значительная часть ВПС, особенно множественных и тяжелых, приводит к ранней инвалидизации и смерти детей. В связи с этим большое значение имеет наблюдение за динамикой показателей распространенности и заболеваемости ВПС у детей на региональном уровне, анализ тенденций роста или снижения их числа с целью своевременного планирования хирургической коррекции порока и различных лечебно-профилактических мероприятий.

Целью исследования было проведение анализа динамики ВПС у детей г. Челябинска за 20-летний период (2000–2020 гг.) на основе мониторинга показателей распространенности и заболеваемости данной патологии.

Материал и методы

Анализ динамики ВПС проводился на основе мониторинга показателей распространенности и заболеваемости, полученных в ходе ведения реестра ВПС у детей в возрасте от рождения до 18 лет, который формировался на основе данных ежегодных отчетов детских кардиологов, представляемых в Управление здравоохранения администрации г. Челябинска. Данные реестра включали сведения о пациентах: Ф.И.О. пациента; дата рождения; домашний адрес; телефон; диагноз (код МКБ) и дата его постановки; дата взятия на диспансерный учет; когда и где проведено оперативное вмешательство; причина, почему ребенок не прооперирован по поводу ВПС; наличие инвалидности; причина снятия с диспансерного учета (по возрасту, смена места жительства, выздоровление, летальный исход). Первичная заболеваемость и распространенность рассчитывались на 1000 детского населения с учетом его средней численности.

Таблица 1. Частота встречаемости ВПС у детей г. Челябинска за период с 2000 по 2020 г.

Table 1. Frequency of occurrence of congenital heart defects in children of Chelyabinsk for the period from 2000 to 2020 year

| Показатель | Год | | | | | | | |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 2000 | 2003 | 2006 | 2009 | 2012 | 2015 | 2018 | 2020 |
| Кардиологическая диспансерная группа, <i>n</i> | 3892 | 4231 | 4326 | 4558 | 4710 | 3928 | 4084 | 3885 |
| Количество детей с ВПС, <i>n</i> | 691 | 775 | 916 | 1056 | 1391 | 1727 | 1754 | 1903 |
| Доля от кардиологической диспансерной группы, % | 17,75 | 18,31 | 21,17 | 23,16 | 29,53 | 43,96 | 42,94 | 48,98 |

Результаты и их обсуждение

При мониторинге данных реестра установлено, что в структуре всей диспансерной кардиологической группы отмечается ежегодное устойчивое увеличение доли детей с ВПС (табл. 1), обусловленное в основном значительным ростом их абсолютного числа (в 2,8 раза). При этом в течение последних девяти лет отмечается тенденция к уменьшению диспансерной кардиологической группы вследствие дифференцированного подхода к формированию группы диспансерного наблюдения с исключением детей с малыми аномалиями развития сердца (пролапс митрального и трикуспидального клапана 1-й степени, единичные дополнительные хорды желудочков сердца), вегетативной дистонией, которые не приводят к развитию и прогрессированию недостаточности кровообращения, не требуют хирургической коррекции и не влияют существенно на качество и прогноз жизни.

Диспансерный учет (постановка и, в большей степени, снятие) пациентов с ВПС решается совместно детским кардиологом и кардиохирургом, так как дети с данной патологией, особенно с оперированным сердцем, входят в группу риска по различным нарушениям ритма сердца и проводимости, угрожаемы по развитию инфекционного

эндокардита, имеют существенно более низкую толерантность к физическим и умственным нагрузкам.

Мониторинг распространенности и первичной заболеваемости ВПС среди детского населения выявил определенные особенности динамики показателей (табл. 2). За 20-летний период наблюдения отмечается более чем двукратный их рост с пиком в 2012 г. и некоторой стабилизацией в течение последних 5 лет. Такая динамика может быть обусловлена, с одной стороны, расширением возможностей как пренатальной, так и ранней постнатальной диагностики ВПС методом эхокардиографии с применением ультразвуковых сканеров экспертного класса, а с другой – истинным увеличением числа случаев поражений сердца среди новорожденных в общей популяции. Выявлению ВПС за анализируемый период способствовали такие факторы, как открытие областного перинатального центра в 2003 г.; реализация с 2006 г. национального проекта «Здоровье», в рамках которого внедрялись «родовые» сертификаты, приобретались ультразвуковые сканеры, готовились кадры по функциональной диагностике; проведение с 2007 г. ЭКГ-скрининга у детей в возрасте 1–2 месяцев жизни; открытие Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии в 2010 г., а также город-

Таблица 2. Распространенность и первичная заболеваемость ВПС среди детского населения г. Челябинска за период с 2000 по 2020 г.

Table 2. Prevalence and primary incidence of congenital heart defects among the children's population of Chelyabinsk for the period from 2000 to 2020 year

| Показатель* | Год | | | | | | | |
|------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 2000 | 2003 | 2006 | 2009 | 2012 | 2015 | 2018 | 2020 |
| Распространенность ВПС | 3,68 | 3,87 | 4,89 | 6,12 | 8,69 | 8,36 | 8,05 | 8,04 |
| Первичная заболеваемость ВПС | 0,72 | 0,64 | 0,87 | 1,36 | 1,68 | 1,57 | 1,33 | 1,48 |

* На 1000 детского населения.

Таблица 3. Распределение детей с ВПС г. Челябинска по возрасту за период с 2000 по 2020 г.

Table 3. Distribution of children with congenital heart defects in Chelyabinsk by age for the period from 2000 to 2020 year

| Возраст | Год | | | | | | | |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 2000 | 2003 | 2006 | 2009 | 2012 | 2015 | 2018 | 2020 |
| До 1 года | | | | | | | | |
| <i>n</i> | 27 | 26 | 65 | 94 | 153 | 189 | 217 | 235 |
| %* | 3,9 | 3,4 | 7,1 | 8,9 | 11,0 | 10,9 | 12,4 | 12,3 |
| От года до 14 лет | | | | | | | | |
| <i>n</i> | 597 | 607 | 722 | 880 | 1113 | 1429 | 1419 | 1531 |
| %* | 86,4 | 78,3 | 78,8 | 83,3 | 80,0 | 82,8 | 80,9 | 80,5 |
| 15 лет и старше | | | | | | | | |
| <i>n</i> | 67 | 142 | 129 | 82 | 125 | 109 | 118 | 137 |
| %* | 9,7 | 18,3 | 14,1 | 7,8 | 9,0 | 6,3 | 6,7 | 7,2 |

* От общего числа детей с ВПС за анализируемый год.

ского детского консультативно-диагностического центра в 2014 г. На динамику показателей влияет и абсолютное количество детского населения г. Челябинска в различные периоды наблюдения (208 313 – 2000 г., 212 553 – 2006 г., 204 761 – 2012 г., 266 417 – 2018 г., 272120 – 2020 г.), рост которого отражает различные социально-демографические процессы, включая миграционный.

Ведение реестра позволило проанализировать изменение частоты встречаемости ВПС у детей в зависимости от возраста (табл. 3). Ранее, с 2000 по 2012 г., мы отмечали ее пятикратное увеличение у детей на первом году их жизни [9]. Дальнейшие наблюдения показали, что к 2020 г. количество детей грудного возраста с ВПС повысилось более чем в 9 раз, что сопровождается трехкратным ростом в возрастной структуре (см. табл. 3). В группе от 1 года до 14 лет также отмечается абсолютное, почти трехкратное, увели-

чение количества детей с ВПС, без существенной динамики в возрастной структуре. У лиц 15 лет и старше частота ВПС к 2020 г. возросла в 2 раза по сравнению с 2000 г. Можно предположить, что такая динамика ВПС, особенно на первом году жизни, обусловлена как высокой настороженностью врачей в отношении данной патологии, так и внедрением неонатального скрининга [2].

Среди всех ВПС дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и открытый артериальный проток (ОАП) занимают лидирующие позиции, составляя вместе 61 % в 2000 г. и 74 % в 2020 г. (табл. 4). При этом ДМЖП является наиболее частым пороком, составляя 35–48 %, ДМПП обнаруживается в 17–22 % случаев, а выявление ОАП увеличилось за 20 лет почти в 10 раз. В структуре всех ВПС на другие пороки сердца приходится 23–45 %. С 2012 по 2020 г. частота

Таблица 4. Структура ВПС за период с 2000 по 2020 г.

Table 4. The structure of the congenital heart defects for the period from 2000 to 2020 year

| Вид ВПС | Год | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|----------|----|----------|----|----------|----|----------|----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| | 2000 | | 2003 | | 2006 | | 2009 | | 2012 | | 2015 | | 2018 | | 2020 | |
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % |
| ДМЖП | 240 | 35 | 375 | 48 | 339 | 37 | 418 | 40 | 402 | 29 | 703 | 41 | 677 | 39 | 685 | 36 |
| ДМПП | 146 | 21 | 134 | 17 | 161 | 18 | 226 | 21 | 257 | 18 | 311 | 18 | 365 | 21 | 422 | 22 |
| ОАП | 33 | 5 | 54 | 7 | 44 | 5 | 101 | 10 | 113 | 8 | 314 | 18 | 301 | 17 | 302 | 16 |
| КоА | * | * | * | * | * | * | * | * | 36 | 2,5 | 42 | 2,4 | 40 | 2,2 | 44 | 2,3 |
| ТФ | * | * | * | * | * | * | * | * | 16 | 1,1 | 19 | 1,1 | 19 | 1,0 | 20 | 1,0 |
| ТМС | * | * | * | * | * | * | * | * | 7 | 0,5 | 10 | 0,6 | 17 | 0,9 | 19 | 1,0 |
| Другие | 272 | 39 | 212 | 28 | 372 | 40 | 311 | 29 | 619 | 45 | 399 | 23 | 411 | 23 | 494 | 26 |

Примечание. КоА – коарктация аорты; ТФ – тетрада Фалло; «другие» – включая КоА, ТФ, ТМС; * – нет данных.

Таблица 5. Число детей г. Челябинска, прооперированных по поводу ВПС в различные возрастные периоды с 2000 по 2020 г.

Table 5. The number of children in Chelyabinsk operated on for congenital heart defects in different age periods from 2000 to 2020 year

| Возраст детей | Год | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|
| | 2000 | | 2003 | | 2006 | | 2009 | | 2012 | | 2015 | | 2018 | | 2020 | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| До года | 8 | 11 | 6 | 11 | 12 | 17 | 6 | 15 | 20 | 26 | 30 | 47 | 15 | 32 | 18 | 31 |
| Старше года | 63 | 89 | 49 | 89 | 58 | 83 | 33 | 85 | 56 | 74 | 33 | 53 | 32 | 68 | 41 | 69 |
| Всего | 71 | | 55 | | 70 | | 39 | | 76 | | 63 | | 47 | | 59 | |

Примечание. Указана доля от общего числа прооперированных детей за анализируемый год.

коарктации аорты и тетрады Фалло существенно не изменилась, встречаемость транспозиции магистральных сосудов (ТМС) увеличилась (см. табл. 4). В структуре других ВПС количество детей со стенозами магистральных сосудов, в том числе их клапанного аппарата, уменьшилось с 11,6 % (2012 г.) до 8,4 % (2020 г.), однако в абсолютном выражении существенной динамики не наблюдалось (162 случая в 2012 г. и 160 случаев в 2020 г.). Отмечено увеличение частоты атриовентрикулярной коммуникации с 16 (1,1 %) случаев в 2012 г. до 30 (1,5 %) случаев в 2020 г., аномального дренажа легочных вен с 4 (0,3 %) до 18 (0,94 %) случаев соответственно.

Следует отметить, что в число регистрируемых ВПС не входило гемодинамически незначимое открытое овальное окно (дефект в области овальной ямки размером до 0,2 см), которое встречается у 15–30 % взрослого населения и не сопровождается расстройством гемодинамики. По этой причине данный порок не требует лечения и не влияет на продолжительность жизни [10]. Исключен из реестра ВПС и изолированный двустворчатый аортальный клапан. Но недавние исследования установили высокую степень его наследуемости в изолированном виде или в сочетании с другими сердечно-сосудистыми аномалиями, особенно с обструкцией выходного тракта левого желудочка [10].

Современные возможности оперативных вмешательств достаточно велики. Однако не всем детям необходимо выполнять хирургические операции сразу после выявления «сердечной проблемы». Сроки (экстренное, срочное или плановое) и вид оперативного вмешательства (радикальная, вспомогательная или гемодинамическая коррекция) определяются анатомией порока и гемодинамическими параметрами в соответствии с клиническими рекомендациями [11, 12]. Кардио-

хирургическая коррекция врожденной аномалии сердца проводится строго по показаниям, учитывая возраст пациентов, корригируемость порока, аномалии развития других органов и систем, не поддающиеся лечению, глубокую недоношенность, инфекционные заболевания. Данные по динамике операций при ВПС представлены в табл. 5.

Как видно из представленных данных, ежегодно оперируется разное количество пациентов – от 39 до 76. Отмечается существенный рост хирургических вмешательств у детей до 1 года, в то же время основную долю прооперированных составляют дети старше 1 года, и динамика числа таких пациентов имеет тенденцию к снижению (см. табл. 5). Раннее оперативное лечение позволяет провести полную или частичную (паллиативную) коррекцию ВПС, предотвратить развитие возможных осложнений (нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность). У пациентов с ВПС с незначительными нарушениями гемодинамики (мышечный ДМЖП, ДМПП) оперативное вмешательство в большинстве случаев откладывается на более поздний срок. С открытием ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России в г. Челябинске дети с ВПС получают кардиохирургическую помощь в данном центре.

Известно, что многие ВПС нередко приводят к ранней инвалидизации детей, нарушая их рост, развитие и социальную адаптацию. Оценка динамики частоты встречаемости детей-инвалидов с ВПС за период с 2000 по 2020 г. показала ее существенное снижение (табл. 6), что может быть обусловлено ранней диагностикой врожденной патологии сердца, своевременной хирургической коррекцией порока в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Таблица 6. Динамика частоты встречаемости ВПС у детей-инвалидов за период с 2000 по 2020 г.

Table 6. Dynamics of the frequency of occurrence of disabled children with congenital heart defects for the period from 2000 to 2020 year

| Количество детей-инвалидов с ВПС | Год | | | | | | | |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 2000 | 2003 | 2006 | 2009 | 2012 | 2015 | 2018 | 2020 |
| n | 109 | 150 | 138 | 123 | 166 | 122 | 74 | 91 |
| %* | 15,7 | 19,3 | 15,1 | 11,6 | 11,9 | 7,0 | 4,2 | 4,8 |

* Рассчитан от общего числа детей с ВПС за анализируемый год.

Заключение

Результаты 20-летнего (2000–2020) мониторинга динамики ВПС у детей г. Челябинска показали, что в структуре диспансерной кардиологической группы отмечается стабильный рост распространенности и первичной заболеваемости ВПС, почти трехкратное увеличение абсолютного числа детей с ВПС, преимущественно первого года жизни (более чем в 9 раз). В структуре всех ВПС септальные дефекты и ОАП, занимающие лидирующие позиции, характеризуются устойчивым ростом, в основном за счет значимого увеличения частоты ОАП. Установленное увеличение числа ранних оперативных вмешательств, особенно в течение первого года жизни, с 11 % в 2000 г. до 31 % в 2020 г. ассоциировано со снижением инвалидности с 15,7 % в 2000 г. до 4,8 % в 2020 г. Регулярный мониторинг динамики ВПС у детей позволяет получать оперативную информацию о состоянии здоровья этой группы пациентов и является полезным механизмом на региональном уровне для динамической оценки ситуации по ВПС, для планирования объема и характера хирургических вмешательств, контроля эффективности лечения.

Список литературы

1. Детская кардиология: учебник. Ред. П.В. Шумилов, Н.П. Котлукова. М.: МЕДпресс-информ, 2019. 584 с.
2. Школьникова М.А., Бокерия Е.А., Дегтярева Е.А., Ильин В.И., Шарыкин А.С. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца. Методические рекомендации. М., 2012. 37 с.
3. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Милюевская Е.Б., Крупянко С.М., Неведрова М.Н. Анализ коечного фонда для оказания медицинской помощи детям с врожденными пороками сердца в Российской Федерации. *Южно-Урал. мед. ж.* 2017; (3): 4–11.
4. van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., Witsenburg M., Helbing W.A., Takkenberg J.J.M., Roos-Hesselink J.W. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and me-

ta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58(21):2241–2247. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.025

5. Oliván-Gonzalvo G., Gracia-Balaguer J. Prevalence of congenital heart defects in assigned children for intercountry adoption. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021;zwab022, doi: 10.1093/eurjpc/zwab022

6. El-Chouli M., Mohr G.H., Bang C.N.F., Ahlehoff O., Raunsoe J., Torp-Pedersen C., Gislason G.H. P4694 40-year trends in incidence of simple congenital heart disease: a nationwide study. *Eur. Heart J.* 2019;40(1):ehz745.1075. doi: 10.1093/eurheartj/ehz745.1075

7. Саперова Е.А., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. *Вопр. соврем. педиатрии.* 2017;16(2):126–133. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1713

8. Школьникова М.А., Осокина Г.Г., Абдулатипова И.В. Заболеваемость, смертность и структура сердечно-сосудистой патологии у детей в Российской Федерации. *Рос. мед. ж.* 2003;6:3–6.

9. Левашова О.А., Дулькин Л.А. Распространенность и структура врожденных пороков сердца у детей г. Челябинска за период 2000–2012 гг. *Оренбург. мед. вестн.* 2013;1(3):59.

10. Белозеров Ю.М., Брегель Л.В., Субботин В.М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2014;(6):7–11.

11. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Бокерия Е.Л., Басаргина Е.Н. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с врожденными пороками сердца. М., 2015. 20 с.

12. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца. Ред. Л.А. Бокерия. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2014. 342 с.

References

1. Children's cardiology: textbook. Eds. P.V. Shumilov, N.P. Kotlukova. Moscow: MEDpress-inform, 2019. 584 p. [In Russian].
2. Shkolnikova M.A., Bokeria E.A., Degtyareva E.A., Ilyin V.I., Sharykin A.S. Neonatal screening for the purpose of early detection of critical congenital heart defects. Guidelines. Moscow, 2012. 37 p. In Russian].

3. Bokeria L.A., Stupakov I.N., Milievskaya E.B., Krupyanko S.M., Nevedrova M.N. Analysis of the bed fund for providing medical care to children with congenital heart defects in the Russian Federation. *Yuzhno-Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = South Ural Medical Journal*. 2017; (3): 4–11. [In Russian].
4. van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., Witsenburg M., Helbing W.A., Takkenberg J.J.M., Roos-Hesselink J.W. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58(21):2241–2247. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.025
5. Oliván-Gonzalvo G., Gracia-Balaguer J. Prevalence of congenital heart defects in assigned children for intercountry adoption. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021;zwab022, doi: 10.1093/eurjpc/zwab022
6. El-Chouli M., Mohr G.H., Bang C.N.F., Ahlehoff O., Raunsoe J., Torp-Pedersen C., Gislason G.H. P4694 40-year trends in incidence of simple congenital heart disease: a nationwide study. *Eur. Heart J.* 2019;40(1):ehz745.1075. doi: 10.1093/eurheartj/ehz745.1075
7. Saperova E.A., Vakhlova I.V. Congenital heart defects in children: prevalence, risk factors, mortality. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2017;16(2):126–133. [In Russian]. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1713
8. Shkolnikova M.A., Osokina G.G., Abdulatipova I.V. Morbidity, mortality and structure of cardiovascular pathology in children in the Russian Federation. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2003;(6):3–6. [In Russian].
9. Levashova O.A., Dulkan L.A. Prevalence and structure of congenital heart defects in children of Chelyabinsk for the period 2000–2012. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik = Orenburg Medical Bulletin*. 2013;1(3):59. [In Russian].
10. Belozarov Yu.M., Bregel L.V., Subbotin V.M. The prevalence of congenital heart defects in children at the present stage. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;6:7–11. [In Russian].
11. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Bokeria E.L., Basargina E.N. Federal clinical guidelines for providing medical care to children with congenital heart defects. Moscow, 2015. 20 p. [In Russian].
12. Clinical recommendations for the management of children with congenital heart defects. Ed. L.A. Bokeria. Moscow: NTSSSH named after A.N. Bakulev; 2014. 342 p. [In Russian].

Информация об авторах:

Ольга Андреевна Левашова, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2567-4346, e-mail: levashovs@mail.ru
Сергей Юрьевич Левашов, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5081-3964

Information about the authors:

Olga A. Levashova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2567-4346, e-mail: levashovs@mail.ru
Sergey Yu. Levashov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5081-3964

Поступила в редакцию 10.09.2021
После доработки 20.12.2021
Принята к публикации 31.12.2021

Received 10.09.2021
Revision received 20.12.2021
Accepted 31.12.2021

Подписаться на журнал можно по объединенному каталогу «Пресса России»
и каталогу «Урал-Пресс», индекс 11224

Подписано в печать 15.02.2022. Выход в свет 28.02.2022. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 9,99. Уч.-изд. л. 8,9. Тираж 64 экз. Заказ № 121. Цена свободная.

Адрес издателя:
Сибирское отделение РАН
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 17

Адрес типографии:
Отпечатано в Сибирском отделении РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
Тел.: (383) 330-84-66
E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru