

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-10-18>

Эпидемиологическое исследование распространенности цистита у женщин Воронежской области

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.И. Аполихин¹, Ф. Вагенленер⁵, Д.А. Войтко¹, О.В. Золотухин², К. Набер⁶, Д.Г. Назаренко³, Т.С. Перепанова¹, М.Ю. Просянников¹, А.В. Сивков¹, И.А. Шадеркин⁴

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, ул. 3-я Парковая, Москва, 105425, Россия

² БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1»; д. 151, Московский проспект, Воронеж, 394066, Россия

³ БУЗ ВО «Бобровская районная больница»; д. 333 ул. Гагарина, Бобров, Воронежская обл., 397705, Россия

⁴ Институт цифровой медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; д. 1, стр. 2, Абрикосовский пер., Москва, Россия

⁵ Гессен, университет имени Юстуса Либиха, отделение урологии

⁶ Мюнхенский технический университет, кафедра урологии, 81675 Мюнхен, Германия.

Контакт: Просянников Михаил Юрьевич, prosyannikov@gmail.com

Аннотация:

Введение. Статья посвящена эпидемиологическому исследованию распространенности цистита и факторов риска его рецидивирования.

Материалы и методы. Исследование основано на данных полученных в ходе скринингового анкетирования 1014 женщин возрастной группы 18-80 лет, постоянно проживающих на территории Бобровского района Воронежской области. На основании возраста исследуемых было сформировано 3 группы: Группа 1 (общая группа) - 1014 женщин, Группа 2 (фертильный возраст) – 551 женщина, Группа 3 (постменопаузальный возраст) - 463 женщины.

Для изучения влияния факторов риска на развитие цистита использовались следующие критерии: антибактериальная терапия, половая жизнь, нарушения мочеиспускания, нарушения функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и др.

Полученный материал был обработан при помощи компьютерной программы Статистика 12.0. В качестве статистического инструмента использовался критерий χ^2 .

Результаты. Из общего числа опрошенных женщин, у 15,3% имелись факторы риска согласно системе классификации ORENUC, основанной на клинической картине инфекции мочевых путей (ИМП), анатомическом уровне ИМП, степени тяжести инфекции, классификации факторов риска и доступности соответствующей противомикробной терапии.

Наибольшее число факторов риска выявлено у пациенток постменопаузального возраста ($p < 0,05$). Было отмечено, что несмотря на то, что большинство исследуемых вели половую жизнь, отсутствие половой жизни и наличие одного полового партнера не сказывается на наличии эпизода цистита в анамнезе ($p > 0,05$), однако выявлено, что цистит в анамнезе достоверно связан с нарушениями функции ЖКТ ($p < 0,05$).

Обсуждения. В нашем исследовании мы не обнаружили большого числа случаев рецидивирующего цистита, в отличие от ранее опубликованных работ, где приводились цифры от 10 до 30%, однако путем анкетирования удалось выявить распространенность цистита в исследуемом регионе у женщин старше 18 лет, составившую 17,4%. Полученная цифра согласуется с данными, опубликованными в более ранних работах.

Выводы. Проведенное исследование подтвердило ранее опубликованные работы, указывающие на связь цистита с заболеваниями ЖКТ. Кроме того, мы выяснили, что распространенность цистита (наличие одного и более эпизода в течение жизни) в исследуемой группе составило 17,4%. Ежегодная заболеваемость циститом в исследуемой группе составила 3,2%, в то время как по данным официальной статистики в районе она не превышает 0,4%. Последний факт свидетельствует о необходимости дальнейших исследований и усиления санитарно-просветительской работы среди населения (интернет, ТВ, радио, газеты и т.д.).

Ключевые слова: цистит; факторы риска бактериального цистита; ORENUC.

Для цитирования: Аполихин О.И., Вагенленер Ф., Войтко Д.А., Золотухин О.В., Набер К., Назаренко Д.Г., Перепанова Т.С., Просянников М.Ю., Сивков А.В., Шадеркин И.А. Эпидемиологическое исследование распространенности цистита у женщин Воронежской области. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(1):10-18, <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-10-18>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-10-18>

Epidemiological study of the prevalence of cystitis in women of the Voronezh region

EPIDEMIOLOGICAL STUDY

O.I. Apolikhin¹, F. Wagenlehner⁵, D.A. Voytko¹, O.V. Zolotukhin², K. Naber⁶, D.G. Nazarenko³, T.S. Perepanova¹, M.Yu. Prosyannikov¹, A.V. Sivkov¹, I.A. Shaderkin⁴

¹ N.A. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

² Voronezh Regional Clinical Hospital №1; d. 151 Moskovsky prospect, Voronezh, 394066, Russia

³ Bobrovsk central regional hospital. 333, st. Gagarin, Bobrov, Voronezh region, 397705, Russia

⁴ Institute of Digital Medicine of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; 1, bldg. 2 Abrikosovskiy per., Moscow, Russia

⁵ Department of Urology, Pediatric Urology and Andrology, Justus-Liebig-Universität Gießen Germany

⁶ University of Munich, Department of Urology, Technical University of Munich, 81675 Munich, Germany

Contacts: Mikhail Yu. Prosyannikov, prosyannikov@gmail.com

Summary:

Introduction. The article is devoted to an epidemiological study of the prevalence of cystitis and risk factors for recurrence this disease.

Materials and methods. The study is based on the data obtained during the screening survey of 1014 women in the age group of 18-80 years old, permanently residing in the Bobrovsky district of the Voronezh region. Based on the age of the subjects, 3 groups were formed: Group 1 (general group) - 1014 women, Group 2 (fertile age) -

551 women, Group 3 (postmenopausal age) - 463 women. To study the influence of risk factors on the development of cystitis, the following criteria were used: antibiotic therapy, sex life, urinary disorders, gastrointestinal tract (GIT) dysfunction, etc.

The obtained material was processed using the computer program Statistics 10.0. χ^2 was used as a statistical tool.

Results. Of the total number of women surveyed, 15.3% had risk factors according to the ORENUC classification system based on the clinical picture of UTI, anatomical level of UTI, the severity of infection, classification of risk factors and the availability of appropriate antimicrobial therapy.

The largest number of risk factors was found in postmenopausal patients ($p < 0.05$). It was found that despite the fact that most of the subjects were sexually active, the absence of sexual activity and the presence of one sexual partner did not affect the presence of a history of cystitis episode ($p > 0.05$), however, it was revealed that the history of cystitis was significantly associated with functions of the gastrointestinal tract ($p < 0.05$).

The use of tactics aimed at active detection of cystitis, by means of questionnaires, can increase the detection rate of cystitis by 10 times.

Discussions. In our study, we did not find a large number of cases of recurrent cystitis, in contrast to previously published works, which cited figures from 10 to 30% of the number of women, however, by means of questionnaires, we managed to deduce the prevalence of cystitis in the studied region in women over 18 years old, which amounted to 17.4%. The figure obtained is consistent with data published in previously papers.

Conclusions. This study has confirmed the previously published works indicating the relationship of cystitis with gastrointestinal diseases. In addition, we found that the prevalence of cystitis (having one or more episodes during a lifetime) in the study group was 17.4%. The annual incidence of cystitis in the study group was 3.2%, while according to official statistics in the region it does not exceed 0.4%. The latter fact indicates the need for further research and strengthening of sanitary and educational work among the population (Internet, TV, radio, newspapers, etc.).

Key words: cystitis; risk factors for bacterial cystitis; ORENUC.

For citation: Apolikhin O.I., Wagenlehner F., Voytko D.A., Zolotukhin O.V., Naber K., Nazarenko D.G., Perepanova T.S., Prosyannikov M.Yu., Sivkov A.V., Shaderkin I.A. Epidemiological study of the prevalence of cystitis in women of the Voronezh region. *Experimental and Clinical Urology* 2021;14(1):10-18, <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-10-18>

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевых путей (ИМП) являются наиболее частой формой бактериальной инфекции. К примеру, в США ежегодно регистрируется около 11 млн случаев с оцененными затратами на лечение около 5 млрд долларов [1, 2]. Цистит составляет около 90% всех ИМП и с большой частотой рецидивирует у 20-30% женщин в течение 3-4 месяцев, что ведет к увеличенному потреблению антибиотиков и ухудшению качества жизни [3]. В России сообщают о 26–36 млн случаев цистита в год, при этом, в течение жизни острый цистит переносят 20–25% женщин, у каждой третьей из них в течение года возникает рецидив заболевания, а у 10% оно переходит в хроническую рецидивирующую форму [4].

По мнению О.Б. Лорана и соавт. к 18-20 годам циститом страдает каждая пятая женщина; к 25 годам хотя бы один эпизод инфекции мочевых путей случается у каждой третьей из них [5].

Необходимость точной диагностики инфекционно-воспалительного заболевания мочевых путей, в частности, цистита имеет большое значение как для пациентов, так и для сообщества в целом. Пациентки с рецидивирующим циститом широко применяют антибактериальную профилактику рецидивов инфекции, что ведет к росту антибиотикорезистентности уропатогенов и появлению мультирезистентных штаммов микроорганизмов.

Известно, что возрастные факторы риска имеют большое значение у женщин с рецидивирующим циститом. Так у молодых женщин репродуктивного возраста в пременопаузе большое значение для рецидивов цистита имеют такие факторы, как половой акт; использование противозачаточных средств (спермициды, диафрагмы); смена сексуального партнера. Тогда как у женщин в постменопаузе наиболее часто дефицит эстрогенов приводит к атрофии как вагинального эпителия, так и уротелия со снижением защитной функции мукозального иммунитета; возрастное опущение органов, приво-

дящее к цистоцеле и остаточной моче также является фактором риска развития цистита. Отмечают также и такие факторы, как перенесенные ранее операции с катетеризацией мочевого пузыря и возрастное ухудшение функции органов мочевыделительной системы, особенно у пожилых женщин в домах престарелых [6].

К факторам риска рецидива неосложненного цистита у взрослых женщин относят также перенесенные ИМП в детстве и такие генетические факторы, как полиморфизм Толл-подобных рецепторов и наличие ИМП у матери [7, 8].

Однако при проведении мультивариантного анализа среди факторов риска развития рецидивов цистита (возраст; семейное положение; число половых актов в неделю; использование контрацептивов; курение; потребление алкоголя; воды; лечение антибактериальными препаратами за предшествующий год; ответ на пероральную терапию; прием пищевых добавок (клюква); функция кишечника; тип выделенного патогена (Грам+/-); число обострений ИМП за предшествующие 12 мес.; число сексуальных партнеров в предшествующем году; гормональный статус) по данным T. Cai и соавт. наибольшее значение имело антибактериальное лечение бессимптомной бактериурии в межрецидивный период у пациенток с рецидивирующим циститом, а также функция кишечника (запоры); число обострений цистита за последние 12 месяцев (более 3-х); количество сексуальных партнеров (более 2-х) и гормональный статус (постменопауза) [9, 10].

Таким образом, необходимость изучения факторов риска развития рецидивов бактериального цистита имеет большое значение для формирования программных мероприятий по его профилактике и лечению. В рамках этого с учетом опыта НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России по реализации исследований, направленных на выявление факторов риска урологических заболеваний, при содействии администрации Бобровского района Воронежской области в 2019-2020 гг. ■

было проведено эпидемиологическое, популяционное исследование по выявлению частоты цистита у женщин и определения его факторов риска [11–14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в Бобровском районе Воронежской области Российской Федерации, включающем 19 муниципальных образований, в том числе 18 сельских поселений. Согласно данным Росстата, на 1 января 2020 года, население исследуемого региона составило: всего 50 127 человек, из них женщин – 35 801, из которых 22 011 старше 18 лет.

Для определения частоты встречаемости цистита среди взрослого женского населения района мы провели скрининговое анкетирование женщин, обратившихся в поликлинику к врачам общей практики БУЗ ВО «Бобровская ЦРБ» с жалобами, не связанными с урологическими заболеваниями, при помощи созданной анкеты-опросника (рис. 1).

Оцениваемыми критериями являлись:

- возраст;
- профессия: работает, не работает;
- образование: среднее, среднее–специальное, высшее;
- основной диагноз, с которым пациентки обратились к специалисту первичного звена;
- сопутствующие заболевания;
- количество половых партнеров в течение года: нет, 1 партнер, 2 партнера и более;
- гормональный статус: фертильный, постменопаузальный;
- проведение антибактериальной терапии на момент проведения исследования и за последние 3 месяца;
- продолжительность в днях эпизода острого цистита;
- количество эпизодов цистита в анамнезе: за 12 месяцев, за 6 месяцев;
- классификация «ОРЭНУК».

Для определения наиболее частых причин развития инфекции мочевыводительной системы использовали систему классификации Европейской урологической ассоциации ОРЭНУК (ORENUC), основанную на клинической картине ИМП, анатомическом уровне ИМП, степени тяжести инфекции, классификации факторов риска и доступности соответствующей противомикробной терапии [15].

ОРЭНУК:

О – отсутствие осложняющих факторов (нет известного фактора риска, во всех отношениях здоровые женщины в перименопаузе);

Р – наличие фактора риска для рецидива инфекции мочевыводящих путей, но без факторов риска серьезного исхода (эндокринные патологические состояния, активные сексуальные отношения, гормональный дисбаланс, недостаточная гигиена и др.);

(заполняется врачом первичного звена)

группа пациентов с острым циститом; контрольная группа без острого цистита

Дата клинического исследования (дд/мм/гггг): / /

Код исследования: П (пациент)* К (контроль)**

* Пациент – субъект с эпизодом острого цистита или получающий лечение по поводу острого
 ** Контроль – субъект с эпизодом острого цистита во время проведения исследований, но имеющий эпизод острого цистита в анамнезе.

Ф.И.О.: / /

Дата рождения (дд/мм/гггг): / / Национальность: /

Раса: европеоидная монголоидная иная

Является ли русский язык первым языком респондента (язык/контроль)? Да Нет

Если нет, то по-русски респондент говорит: свободно понимает нужен переводчик

Занятость: полная частичная безработная другая

Работа/профессия: /

Образование: Начальная школа Средняя школа колледж высшее ученая степень

Основные жалобы: /

(частота, срочность, время во время мочеиспускания, боль над лобком, наличие оперенных мочевого пузыря, лейкоцитурия, лейкоциты в т. д.)

Анамнез заболевания: /

(предыдущие заболевания, криз. дата первого эпизода, возможные причины, возможные факторы риска, прием препаратов при текущем состоянии и/или сопутствующих заболеваниях)

Основной клинический диагноз: /

Сопутствующие заболевания: /

Риск факторов заболеваний мочевыводительной системы

ОРЭНУК р/к (ORENUC вид)	□ О	□ Р	□ Э	□ Н	□ У	□ К
* О (отсутствие осложняющих факторов); Р (Наличие фактора риска для рецидива инфекции МБС, но нет риска осложнений); Э (Экстраурологический фактор риска с высоким риском осложнений); Н (Нефропатические заболевания с высоким риском осложнений); У (урологические факторы риска хронизируемые медикаментозной терапией); К (наличие мочевого дренажа: стенты, катетеры, цистостомы, нефростомы и др.)						
Уточнить						
Осложняющие факторы урогенитального тракта:	<input type="checkbox"/> Нет		<input type="checkbox"/> Да (уточнить, если известно)			
Принимаются ли антибиотики в данный момент?						
<input type="checkbox"/> Не знаю <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (уточнить)						
Если да, был ли антибиотик назначен по поводу текущего эпизода острого цистита?						
<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет, но назначен по другой причине (уточнить)						
За последние 3 месяца назначалась ли антибактериальная терапия?						
<input type="checkbox"/> Не знаю <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (уточнить)						
Факторы риска развития рецидивирующего цистита (Cai T, и др. 2014):						
Сексуальная активность за последний год	<input type="checkbox"/> нет		<input type="checkbox"/> Да, 1 партнер	<input type="checkbox"/> Да, 2 партнера	<input type="checkbox"/> Да, ≥3 партнеров	
Имеются ли проблемы с желудочно-кишечным трактом?						
<input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> диарея <input type="checkbox"/> склонность к запорам <input type="checkbox"/> нет ответа						
Известен ли возбудитель острого цистита?						
<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да (уточнить возбудителя)						
Гормональный статус пациентки						
<input type="checkbox"/> фертильный <input type="checkbox"/> Постменопаузальный <input type="checkbox"/> другой (уточнить)						
Возраст возникновения первого эпизода острого цистита						
лет <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> не знаю						
Эпизоды острого цистита в прошлом						
Если да, то сколько было за последние 12 месяцев <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> раз						
а) Если да, то сколько было за последние 6 месяцев <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> раз						
б) Продолжительность эпизодов острого цистита						
дней						

Примечание:

Анкета заполняется вручную синего или черного цвета. В графах с «окошками» проставляется X или V.

В графах без «окошек» кратко указывается ответ на вопрос

Рис. 1. Анкета – опросник для выявления рецидивирующего цистита
 Fig. 1. Questionnaire for the detection of recurrent cystitis

Э – экстраурогенитальный фактор риска с риском больших осложнений (преждевременные роды, беременность, плохо контролируемый сахарный диабет, иммуносупрессия);

Н – нефропатические заболевания с риском осложнений (почечная недостаточность, поликистоз почек, интерстициальный нефрит);

У – урологические факторы риска, купируемые медикаментозной терапией (обструкция мочеточника из-за камня, хорошо контролируемые нейрогенные расстройства мочеиспускания, транзиторная короткая катетеризация мочевого пузыря, асимптоматическая бактериурия);

К – наличие мочевых катетеров и дренажей (стенты, катетеры, цистостомы, нефростомы и др.).

Все опрошиваемые женщины были разделены на 3 группы:

- Группа 1 – все опрошенные 1014 женщины (n = 1014), средний возраст $46,9 \pm 5,8$ лет, из них:
- Группа 2 – женщины репродуктивного возраста (n = 551), средний возраст $36,2 \pm 6,1$ лет;
- Группа 3 – женщины в постменопаузе (n = 463), средний возраст $56,1 \pm 5,1$ лет.

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась с помощью компьютерной программы Статистика 10.0. В качестве статистического инструмента использовался критерий Хи – квадрат. Факторы риска цистита оценивали при помощи одновариантного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены результаты анкетирования 1014 женщин, средний возраст которых составил 46,9 лет (min 18 лет, max 80 лет). При этом необходимо отметить, что наибольшее количество исследуемых женщин из группы 1 были в возрасте от 41 до 60 лет (n = 457), в группе 2 – от 18 до 30 лет (n = 185) и в группе 3 – от 51 до 60 лет (n = 205) (рис. 2).

Все исследуемые женщины принадлежали к европеоидной расе, из них 46,1% (n = 467) работали в раз-

личных организациях региона, тогда как 53,9% (n = 547) по различным причинам, не работали.

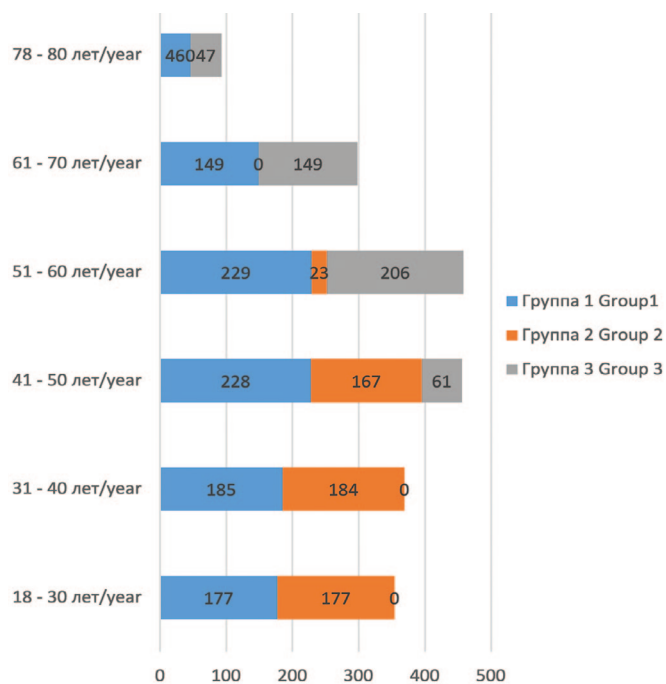


Рис. 2. Распределение групп исследования по возрасту
Fig. 2. Distribution of study groups by age

Все респонденты были включены в исследование в связи с обращением к специалистам первичного звена по причинам, не связанными с урологическими заболеваниями. Наиболее частыми жалобами являлись: головные боли (n = 365), повышение АД (n = 253), слабость (n = 122), боли в горле (n = 33), боли в позвоночнике (n = 173), боли в животе (n = 41), боли в груди (n = 21) и др. (рис. 3А). 50 женщин (5%) наряду с основными жалобами, приведшими их к врачу общей практики, отметили нарушение мочеиспускания, при этом 25 пациенток жаловались на учащенное, болезненное мочеиспускание (рис. 3Б).

Диагнозы, которые были поставлены пациенткам в поликлинике следующие: ОРВИ, хронический холецистит, остеохондроз, гастроэнтерит, вегето-сосудистая дистония, эрозия шейки матки и др. ❏

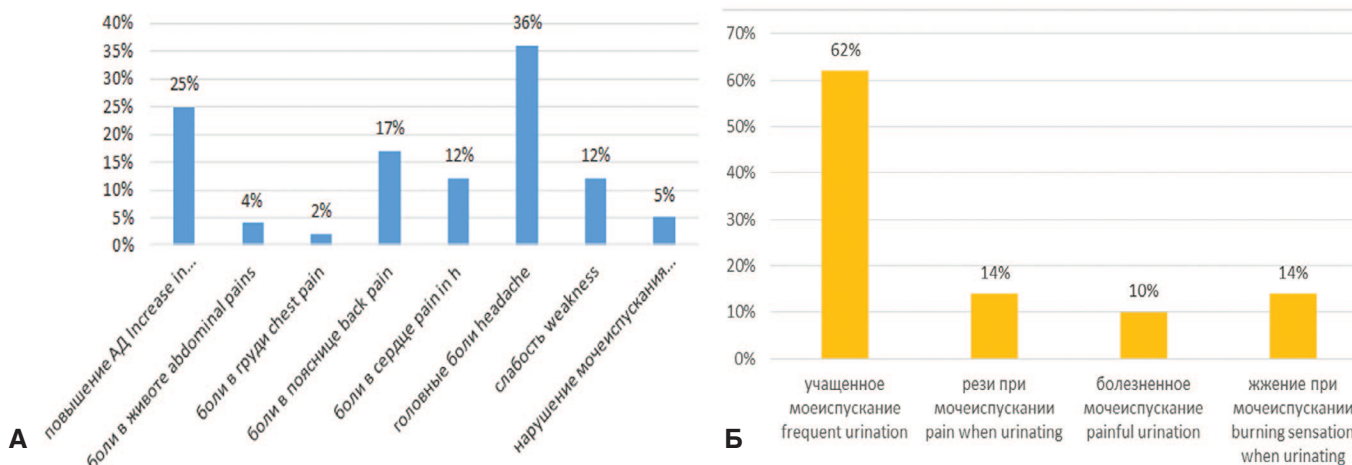


Рис. 3. Причины обращений к специалистам первичного звена женщин, включенных в исследование: А – основные, Б – выявленные при опросе
Fig. 3. Reasons for referring to primary care specialists of women included in the study: А – main reasons, Б – the reasons identified in survey

Наряду с анкетированием выявляли факторы рецидивирующей инфекции мочевых путей при помощи классификации ОРЭНУК.

Согласно классификации ОРЭНУК факторы риска рецидива ИМП были выявлены у 155 пациенток (15,3% от общего числа опрошенных женщин), отсутствие факторов рецидива зафиксировано у 859 пациенток (табл. 1).

- «О» – отсутствие осложняющих факторов (нет известного фактора риска, во всех отношениях здоровые женщины в перименопаузе) – 859 женщин;

- «Р» – (факторы риска для рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей, без риска серьезного исхода) – 127 женщин (12,5% от всех опрошенных женщин (группа 1); 80,2% от количества всех факторов риска рецидива инфекции мочевыделительной системы);

- «Э» – (экстраурогенитальные факторы риска с риском больших осложнений) – 17 женщин (1,7% от всех опрошенных женщин (группа 1), 10,9% от количества всех факторов риска);

- «Н» – (нефропатические болезни с риском осложнений) – 10 женщин (1,0% от всех опрошенных женщин (группа 1), 5,8 % от количества всех факторов риска).

- «К» – (наличие мочевого дренажа) – 1 женщина (0,1% от всех опрошенных женщин (группа 1), 0,5% от количества всех факторов риска).

Наибольшее число факторов риска было отмечено у пациенток группы постменопаузального возраста (n=131; 28,3%), тогда как у пациенток группы 2 (фертильного возраста) они были обнаружены в 24 случаях (4,3 %). При этом, сравнительный одновариантный анализ выявил статистически достоверное различие между этими группами ($p < 0,05$).

Большинство женщин в группе 1 отмечали наличие половой жизни – 66,1% (n=670), при этом наличие 1 партнера в течение года отметили 663 респондентки (65,2%), более одного – 7 (0,7%). В фертильном возрасте большинство исследуемых женщин (n=479, 86,9%) отмечали наличие половой жизни: 1 партнер в течение года – 472 женщины; 2 партнера и более – 7 женщин.

Из 1014 исследуемых женщин наличие хотя бы одного эпизода цистита в анамнезе отметили 17,4% пациенток (n=177). При этом наибольшее число было выявлено в группе 3 (постменопаузальный возраст) – 20,6% (n=95), тогда как в группе 2 (фертильный возраст) – 14,9% (n=82). Сравнительный анализ не выявил достоверного статистического различия ($p > 0,05$).

При этом рецидивирующий цистит (3 и более эпизода цистита за последние 12 месяцев, 2 и более эпизодов за 6 месяцев) в группе 1 выявлен всего лишь у 7 (0,7%) пациенток. В группе фертильного и постменопаузального возраста рецидивирующий цистит выявлен у 3-х и 4-х пациенток, соответственно. Все приведенные данные представлены в таблице 2.

С целью выявления факторов, способствующих развитию цистита, был проведен однофакторный сравнительный анализ данных 177 пациенток, у которых был выявлен хотя бы один эпизод цистита в анамнезе и пациенток у которых не было цистита (n = 837).

Оцениваемыми критериями являлись:

- проведение антибактериальной терапии в настоящее время и за последние 3 месяца;

- количество половых партнеров за последний год: 0, 1, 2 и более;

- наличие нарушений функций ЖКТ: склонность к запору и склонность к хронической диарее;

- наличие факторов риска по классификации ОРЭНУК.

Данные параметры были проанализированы как в общей группе женщин (1), так и отдельно по группам 2 и 3.

За последние 3 месяца из 177 пациенток только 7 получали антибактериальную терапию. Сравнительный анализ между пациентками с циститом и без него, получавшими антибактериальную терапию, не выявил статистически достоверного различия ($p > 0,05$).

Отсутствие половой жизни в общей группе женщин (1) и группе 2 никак не сказывается на наличие цистита в анамнезе. Наличие одного полового партнера во всех группах также никак не сказалось на наличие цистита в анамнезе ($p > 0,05$).

Таблица 1. Факторы риска РИМП, согласно классификации ОРЭНУК в исследуемой группе женщин

Table 1. UTI risk factors according to the OREN classification in the study group of women

Факторы риска РИМП Risk factors for RUTI	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3
О	84,7%	95,6%	71,7%
Р	15,5%	3,8%	22,9%
Э	1,7%	0,0%	3,7%
Н	1,0%	0,5%	1,5%
У	0,0%	0,0%	0,0%
К	0,0%	0,0%	0,2%

Таблица 2. Результаты анкетирования женщин Бобровского района Воронежской области
Table 2. Results of a survey of women in the Bobrovsky district of the Voronezh region

Критерий Criterion	Группа 1 Group 1			Группа 2 Group 2			Группа 3 Group 3											
	средний	средне-специальный	высший	средний	средне-специальный	высший	средний	средне-специальный	высший									
Количество (абс., %) Number (abs., %)	1014			551 (54,3%)			463 (45,7%)											
Средний возраст (лет) Average age (years)	46,9			36,2			59,5											
Уровень образования (абс., %) The level of education (abs., %)	195 19,2%	510 50,3%	310 30,5%	89 16,0%	250 45,2%	215 38,8%	104 22,6%	260 56,4%	97 21,0%									
Число жалоб на мочевыделительную систему (МВС), выявленные при опросе специалистом первичного звена Number of complaints of the urinary system identified by a primary care specialist	26 2,6%			8 1,4%			18 4,0%											
Число половых партнеров Number of sexual partners	0 344 33,9%	1 663 65,4%	2 и более 7 0,7%	0 72 13,1%	1 472 85,7%	2 и более 7 1,3%	0 272 58,7%	1 191 41,3%	2 и более 0 0%									
Число половых партнеров у пациенток имеющих жалобы на МВС Number of sexual partners in patients who have complaints about US	0 13 50,0%	1 12 46,2%	2 и более 1 3,8%	0 1 12,5%	1 6 75,0%	2 и более 1 2,5%	0 14 77,7%	1 4 22,3%	2 и более 0 0%									
Проблемы желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal problems	нет 891 87,8%	запоры 102 10,0%	диарея 22 2,2%	нет 533 96,2%	запоры 17 3,1%	диарея 4 0,7%	нет 359 77,8%	запоры 84 18,2%	диарея 18 4,0%									
Антибактериальная терапии за последние 3 месяца Antibiotic therapy in the last 3 months	28 2,8%			14 2,5%			14 3,0%											
Антибактериальной терапия в настоящее время Antibiotic therapy currently	5 0,5%			3 0,5%			2 0,5%											
Факторы риска по классификации ORENUC Risk factors on the ORENUC classification	155 (15,4%)						23 (4,4%)						133 (24,85)					
	о	р	э	н	у	к	о	р	э	н	у	к	о	р	э	н	у	к
	859 84,7 %	127 12,5 %	17 1,7 %	10 1,0 %	0	1 0,1 %	527 95,6 %	21 3,8 %	0	3 0,5 %	0	0	332 71,7 %	106 22,9 %	17 3,7 %	7 1,5 %	0	1 0,1 %
Число пациенток с циститом в анамнезе The number of patients with a history of cystitis	177 (17,4%)			82 (14,9%)			95 (20,6%)											
Наличие 1 го и более эпизодов обострения цистита в течение года The presence of 1 or more episodes of exacerbation of cystitis during the year	32 3,2%			15 (2,7%)			17 (3,7%)											
Наличие 2-х эпизодов за 6 мес. или 3-х и более эпизодов цистита за 12 месяцев (от общего числа исследуемых/ количества жалоб на МВС, жалоб на ЖКТ) The presence of 2 episodes in 6 months. or 3 or more episodes of cystitis in 12 months (of the total investigated / number of AIM complaints, gastrointestinal complaints)	7 0,7 %/23,0 %/4,9 %			3 0,5 %/ 25 %/8,7 %			4 0,9 %/19,0 %/4,0 %											

Во всех группах было выявлено, что наличие цистита в анамнезе может быть связано с нарушением функции желудочно-кишечного тракта ($p < 0,05$). При этом наличие цистита и нарушения функции ЖКТ более характерны для пациенток постменопаузального возраста ($p < 0,05$).

Из факторов риска развития инфекции мочево-

водящих путей согласно классификации ОРЭНУК достоверное различие между группами пациенток с циститом и без него выявлено в группах 1 и 3, только по фактору «Р» – наличие фактора риска для рецидива инфекции мочевыводящих путей, но без факторов риска серьезного исхода. Приведенные данные отображены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты сравнительного анализа групп с циститом и без него в анамнезе
Table 3. Results of comparative analysis of groups of patients with cystitis in anamnesis

Факторы риска Risk factor	Группа № 1 (n = 1014) Group 1			Группа № 2, (n = 551) (фертильный возраст) Group 2 (fertile age)			Группа № 3, (n = 463) (постменопаузальный возраст) Group 3 (postmenopausal age)		
	Цистит «+» (n=177)	Цистит «-» (n=837)	p	Цистит «+» (n=82)	Цистит «-» (n=469)	p	Цистит «+» (n=95)	Цистит «-» (n=368)	p
Антибактериальная терапия за последние 3 месяца Antibacterial therapy for the last 3 months	7 (4,0%)	21 (2,5%)	0,29	2 (2,4%)	12 (2,6%)	0,95	5 (5,3%)	9 (2,4%)	0,15
Отсутствие половой жизни Lack of sexual activity	60 (33,9%)	284 (33,9%)	0,99	7 (8,5%)	65 (13,9%)	0,19	53 (55,8%)	219 (59,5%)	0,51
Наличие половой жизни The presence of sexual activity	117 (66,1)	553 (66,1)	0,99	75 (91,5%)	404 (86,1)	0,19	42 (44,2%)	149 (40,5%)	0,51
Наличие 1 полового партнера Having 1 sexual partner	117 (66,1)	546 (65,3%)	0,83	75 (91,5%)	397 (84,6%)	0,10	42 (44,2%)	149 (40,5%)	0,51
Наличие более 2 –х половых партнеров Having more than 2 sexual partners	0 (0%)	7 (0,8%)	0,22	0 (0%)	7 (1,5%)	0,27	0	0	-
Проблемы с ЖКТ Problems with the gastrointestinal tract	42 (23,7%)	82 (9,8)	<0,05	9 (11,0%)	13 (2,8%)	<0,05	33 (34,7)	69 (18,9%)	<0,05
Хронический запор Chronic constipation	31 (17,5%)	72 (8,6%)	<0,05	7 (8,5%)	10 (2,1%)	<0,05	24 (25,3%)	62 (16,9%)	<0,05
Хроническая диарея Chronic diarrhea	11 (6,2%)	10 (1,2%)	<0,05	2 (2,4%)	3 (0,6%)	0,12	9 (9,5%)	7 (1,9%)	<0,05
Фактор риска классификации ОРЭНУК «О» Risk factor on the ORENUC classification «O»	121 (68,4%)	738 (88,2%)	<0,05	79 (96,3%)	448 (95,5%)	0,74	42 (44,2%)	290 (78,8%)	<0,05
Фактор риска классификации ОРЭНУК «Р» Risk factor on the ORENUC classification «P»	50 (28,2%)	77 (9,2%)	<0,05	3 (3,7%)	18 (3,8%)	0,94	47 (49,5%)	59 (16,0%)	<0,05
Фактор риска классификации ОРЭНУК «Э» Risk factor on the ORENUC classification «E»	3 (1,7%)	14 (1,7%)	0,98	0	0		3 (3,2%)	14 (3,8%)	0,77
Фактор риска классификации ОРЭНУК «Н» Risk factor on the ORENUC classification «H»	3 (1,7%)	7 (0,8%)	0,29	0	3 (0,6)	0,47	3 (3,2%)	4 (1,1%)	0,14
Фактор риска классификации ОРЭНУК «У» Risk factor on the ORENUC classification «U»	0	0	-	0	0	-	0	0	-
Фактор риска классификации ОРЭНУК «К» Risk factor on the ORENUC classification «K»	0	1 (0,6%)	0,65	0	0		0	1 (0,3%)	0,61

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании мы не обнаружили большого числа случаев хронического рецидивирующего цистита, в отличие от ранее опубликованных работ, где приводились цифры от 10 до 30 % от числа женщин, перенесших один эпизод цистита [16, 17]. Возможно, это объясняется дизайном исследования, в рамках которого мы включили пациенток, не предъявляющих изначально жалоб на нарушение функции мочевыделительной системы, а причиной их обращения к специалистам первичного звена были не урологические заболевания. Благодаря проведенному анкетированию, используя принцип активного выявления, нам удалось выяснить, что наряду с жалобами на функциональные нарушения других органов и систем у данных пациенток имелись функциональные нарушения мочевыделительной системы, а также наличие цистита в анамнезе.

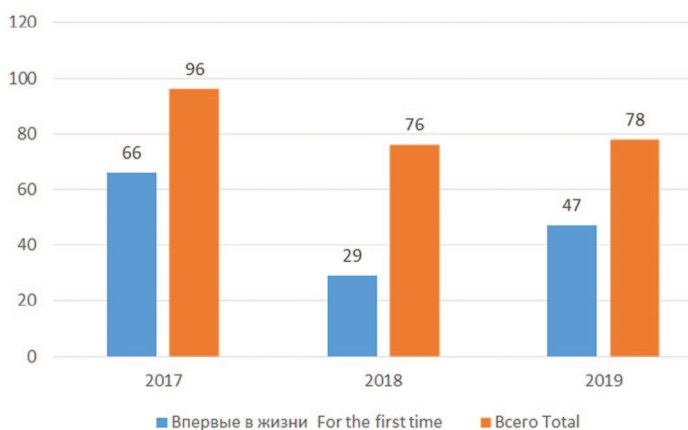


Рис. 4. Число зарегистрированных случаев цистита в БУЗ ВО «Бобровская ЦРБ» 2018-2019 гг

Fig. 4. Number of registered cases of cystitis in Bobrovskaya CRH 2018-2019

Ежегодно статистической службой БУЗ ВО «Бобровская ЦРБ» регистрируется от 76 до 96 пациенток с циститом (рис. 4).

Исходя из численности женщин, проживающих на территории Бобровского района (n=35580) было установлено, что ежегодно за медицинской помощью с циститом обращается около 0,4% женщин. В нашем исследовании мы выяснили, что за 12 месяцев, хотя бы один эпизод цистита перенесли 32 пациентки (3,2%), из них 25 имели только один эпизод за год. Таким образом, активный опрос позволяет в 10 раз увеличить выявляемость цистита.

По нашим данным отсутствие половых контактов или наличие одного полового партнера в течение года не связано с развитием рецидивов цистита. Однако выявлено, что у пациенток фертильного возраста цистит чаще развивается в связи с половым актом, а увеличение количества половых партнеров в течение года является фактором риска рецидива цистита.

Нами была обнаружена связь развития цистита с нарушением функции ЖКТ практически в равной степени, связанной как со склонностью к запорам, так и с хронической диареей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность цистита (наличие одного и более эпизода в течение жизни) в исследуемой группе составило 17,4%. Ежегодная заболеваемость циститом в исследуемой группе составила 3,2%, в то время как по данным официальной статистики в районе она не превышает 0,4%. Последний факт свидетельствует о необходимости дальнейших исследований и усиления санитарно-просветительской работы среди населения (интернет, ТВ, радио, газеты и т.д.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Griebbling TL. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol* 2005;173(4):1281-1287. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000155596.98780.82>.
- Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and diseases burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(1):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>.
- Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990;80(3):331-333. <https://doi.org/10.2105/ajph.80.3.331>.
- Скрябин Г.Н., Александров В.П., Кореньков Д.Г., Назаров Т.Н. Циститы. Учебное пособие. Санкт-Петербург, 2006; 127 с. [Skryabin G.N., Aleksandrov V.P., Koronkov D.G., Nazarov T.N. Cystitis. Tutorial. St. Petersburg, 2006; 127 p. (In Russian)]
- Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. Алгоритм диагностики и лечения. М., МИА. 2008; 29 с. [Loran O.B., Sinyakova L.A., Kosova I.V. Recurrent urinary tract infections. Algorithm for diagnosis and treatment. M., MIA. 2008;29 s.]
- Boncat G., Bartoletti R., Bruyere F, Cai T., Geerlings S., Koves B., et al. EAU Guidelines on Urological Infections. 2020; 52 p. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2020.pdf>.
- Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000;182(4):1177-1182. <https://doi.org/10.1086/315827>.
- Hawn TR, Scholes D, Li SS, Wang H, Yang Y, Roberts PL, et al. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women. *PLoS One* 2009;4(6):e5990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005990>.
- Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis* 2012;55(6):771-777. <https://doi.org/10.1093/cid/cis534>.
- Cai T, Mazzoli S, Migno S, Malossini G, Lanzafame P, Mereu L, et al. Development and validation of a nomogram predicting recurrence risk in women with symptomatic urinary tract infection. *Int J Urol* 2014;21(9):929-34. <https://doi.org/10.1111/iju.12453>.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Чернышев И.В., Золотухин О.И., Шукин А.В., Кузьменко В.В., и др. Программа «Урология» модернизация здравоохранения на примере урологической службы воронежской области *Экспериментальная и клиническая урология* 2012;(3):4-8 [Apolihin O.I., Sivkov A.V., Chernyshev I.V., Zolotuhin O.I., Shchukin A.V., Kuzmenko V.V. et al. «Urology» program - modernization of health care system on the example of urological care of Voronezh region. *Experimental and Clinical urology* 2012;(3):4-8. (In Russian)].
- Шишкин С.В., Аполихин О.И., Сажина С.В., Шадеркин И.А., Золотухин О.В., Просьянников М.Ю. Повышение эффективности специализированной медицинской помощи: опыт структурных преобразований. *Вопросы государственного и муниципального управления* 2015(2):79-99 [Shishkin S.V., Apolikhin O.I., Sazhina S.V., Shaderkin I.A., Zolotuhin O.V., Prosyannikov M.Yu. Povyshenie effektivnosti specializirovannoy medicinskoj pomoshchi: opyt strukturnyh preobrazovaniy. *Voprosy gos-*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- sudarstvennogo i municipal'nogo upravleniya 2015(2):79–99 (In Russian)];
13. Аполихин О.И., Сивков А.В., Шишкин С.В., Шейман И.М., Сон И.М., Кативов М.И. и др. Медико-экономические аспекты комплексной этапной стандартизированной программы диагностики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы *Экспериментальная и клиническая урология* 2014;(3):4-8 [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Shishkin S.V., Shejman I.M., Son I.M., Katibov M.I., et al. Medical and economic aspects of a comprehensive program of staged standardized diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2014;(3):4-8. (In Russian)].
14. Аполихин О.И., Кативов М.И., Шадркин И.А., Просьянников М.Ю. Принципы «Медицины 4П» в организации помощи примере урологических заболеваний. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(1):4-8. [Apolikhin O.I., Katibov M.I., Shaderkin I.A., Prosyannikov M.Yu. Principles of «4P Medicine» in the organization of health care in the context of urological diseases. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2017;(1):4-8. (In Russian)]
15. Johansen TE, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FM, et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38 Suppl:64-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.009>.
16. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации, М. Уромедия, 2020; 110 с. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Palagin I.S. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines, M. Uromedia, 2020; 110 p. (In Russian)].
17. Цистит бактериальный у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ/2019. URL: <https://www.oorou.ru/public/uploads/ROU/Files/>. [Bacterial cystitis in adults. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation / 2019. URL: <https://www.oorou.ru/public/uploads/ROU/Files/> (In Russian)].

Сведения об авторах:

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; apolikhin.oleg@gmail.com; РИНЦ Author ID 683661

Флориан Вагенленер – профессор, отделение урологии, детской урологии и андрологии; Гиссен, Германия

Войтко Д.А. – к.м.н., научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; 1987vda@mail.ru; РИНЦ Author ID 942353

Золотухин О.В. – к.м.н., заместитель главного врача Воронежской областной больницы №1, главный уролог Воронежской области; Воронеж, Россия; РИНЦ Author ID 327877

Курт Набер – профессор кафедры урологии Мюнхенского университета, почетный член Международного общества по химиотерапии; Штраубинг, Германия

Назаренко Д.Г. – врач уролог ВО БУЗ «Бобровская ЦРБ»; Бобров, Воронежская обл., Россия; nazarenko.d.g@yandex.ru

Перепанова Т.С. – д.м.н., профессор, заведующая группой инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; perepanova2003@gmail.com; РИНЦ Author ID 98934

Просьянников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; prosyannikov@gmail.com; РИНЦ Author ID 791050

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; uroinfo@yandex.ru

Шадркин И.А. – к.м.н., заведующий лаб. электронного здравоохранения Института цифровой медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Москва, Россия; info@uroweb.ru; РИНЦ Author ID 695560

Вклад авторов:

Аполихин О.И. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
 Вагенленер Ф. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
 Войтко Д.А. – поиск и обзор публикаций по теме исследования, статистическая обработка цифровых данных, написание текста статьи, 10%
 Золотухин О.В. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
 Набер К. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
 Назаренко Д.Г. – сбор первичных данных, поиск и обзор публикаций по теме исследования, 10%
 Перепанова Т.С. – идея и разработка дизайна, написание и научное редактирование текста, 10%
 Просьянников М.Ю. – идея и разработка дизайна, статистическая обработка цифровых данных, научное редактирование текста, 10%
 Сивков А.В. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
 Шадркин И.А. – дизайн исследования, определение научной ценности исследования, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке компании «Бионорика СЕ» (Германия).

Статья поступила: 18.01.21

Принята к публикации: 28.02.21

Information about authors:

Apolikhin O.I. – Dr. Sc., Professor, corresponding member of RAS, Director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; apolikhin.oleg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Florian Wagenlehner – Department of Urology, University of Giessen, Germany; <https://orcid.org/0000-0002-2909-0797>

Voytko D.A. – PhD, Researcher of the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; 1987vda@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Zolotukhin O.V. – PhD, Deputy chief doctor of the Voronezh regional hospital №1, chief urologist of the Voronezh region; <https://orcid.org/0000-0002-6742-3142>

Naber K. – Professor of Urology at the University of Munich, Honorary Member of the International Society for Chemotherapy; Straubing, Germany; <https://orcid.org/0000-0003-1304-5403>

Nazarenko D.G. – urologist at Bobrovskaya CRH; Bobrov, Voronezh region, Russia; nazarenko.d.g@yandex.ru

Perepanova T.S. – Dr. Sc., Professor, head of the group of infectious and inflammatory diseases and clinical pharmacology of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; perepanova2003@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2877-0029>

Prosyannikov M.Yu. – PhD, head of the Department. Department of urolithiasis of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; prosyannikov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Sivkov A.V. – PhD, deputy director on scientific work of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; uroinfo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Shaderkin I.A. – PhD, Head of the E-health Laboratory of the Institute of Digital Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russia; info@uroweb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8669-2674>

Authors' contributions:

Apolikhin O.I. – idea and design development, scientific text editing, 10%
 Wagenlehner F. – idea and design development, writing and scientific text editing, 10%
 Voytko D.A. – search and review of publications on the research topic, statistical processing of digital data, writing the article text, 10%
 Zolotukhin O.V. – idea and design development, scientific text editing, 10%
 Naber K. – idea and design development, writing and scientific text editing, 10%
 Nazarenko D.G. – collection of primary data, search and review of publications on the research topic 10%
 Perepanova T.S. – idea and design development, writing and scientific text editing, 20%
 Prosyannikov M.Yu. – idea and design development, statistical processing of digital data, scientific text editing, 20%
 Sivkov A.V. – idea and design development, scientific text editing, 10%
 Shaderkin I.A. – research design, determination of the scientific value of the research, 10%

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

Financing. The research was carried out with the support of Bionorica SE (Germany).

Received: 18.01.21

Accepted for publication: 28.02.21